(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) **1-0036332**

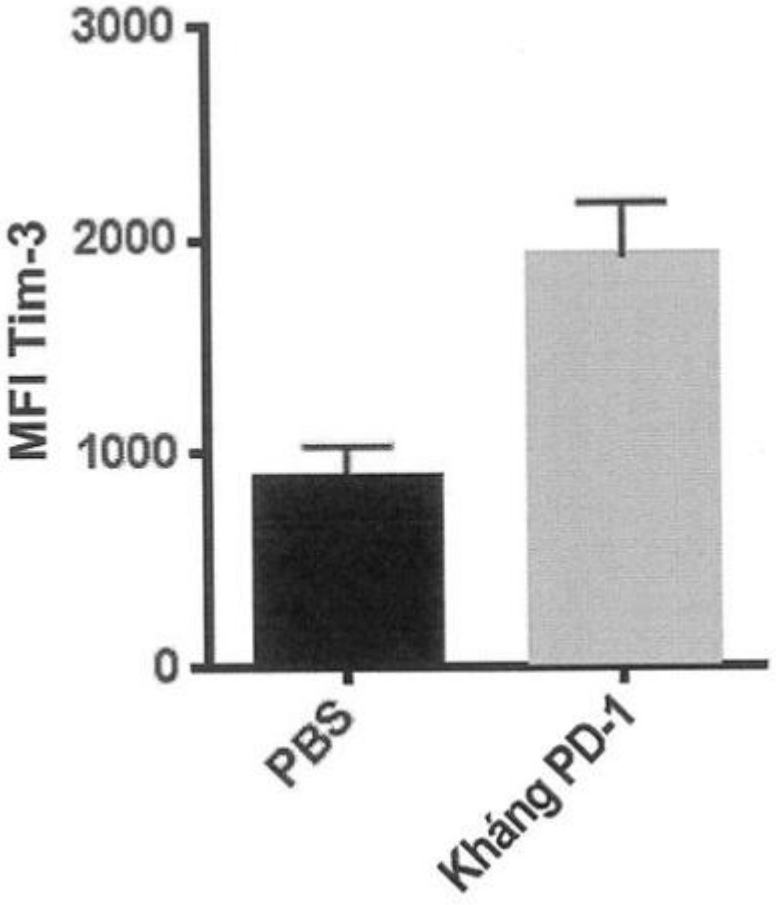
(51)[2006.01] **C07K 16/28**; A61K 39/395; A61K 45/06; C07K 16/42; C07K 16/10; A61K 39/00; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2018-02362
(22) 01/11/2016
(86) PCT/US2016/059833 01/11/2016
(87) WO/2017/079112 11/05/2017
(30) 62/250,095 03/11/2015 US
(45) 25/07/2023 424
(43) 25/10/2018 367A
(73) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)
800/850 Ridgeview Drive Horsham, Pennsylvania 19044 (US)
(72) VERONA, Raluca (US); POWERS, Gordon (US); SABINS, Nina Chi (US); DEANGELIS, Nikki A. (US); SANTULLI-MAROTTO, Sandra (US); WIEHAGEN, Karla R. (US); WU, Sheng-Jiun (US); FERRANTE, Catherine (US); UBANI, Enrique Zudaire (US).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) KHÁNG THỂ ĐỐI KHÁNG ĐƯỢC PHÂN LẬP, BỘ KIT VÀ DƯỢC PHẨM BAO GỒM KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các kháng thể liên kết đặc hiệu với PD-1, các polynucleotit mã hóa các kháng thể hoặc các mảnh kháng thể, và các phương pháp tạo ra chúng. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm bao gồm kháng thể này.


3000
2000
1000
0
MFI Tim-3
PBS
Kháng PD-1

LĨNH VỰC KỸ THUẬT ĐƯỢC ĐỀ CẬP

Sáng chế đề cập đến các kháng thể liên kết đặc hiệu với PD-1, các polynucleotit mã hóa các kháng thể hoặc các mảnh kháng thể, và các phương pháp tạo và sử dụng chúng.

TÌNH TRẠNG KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Hệ miễn dịch được kiểm soát chặt chẽ bởi mạng lưới các thụ thể và phối tử đồng kích thích và đồng ức chế. Các phân tử này cung cấp các tín hiệu thứ phát để hoạt hóa tế bào T và cung cấp mạng lưới cân bằng các tín hiệu dương và âm để tối đa hóa các đáp ứng miễn dịch chống lại nhiễm trùng và khối u, đồng thời hạn chế sự tự miễn dịch (Wang *và cộng sự,* (Chế bản điện tử ngày 7 tháng 3 năm 2011) *J Exp Med (Tạp chí y học thực nghiệm)* 208(3):577-92; Lepenies *và cộng sự*, (2008) *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets (Rối loạn nội tiết, sự chuyển hóa và miễn dịch - Đích thuốc)* 8:279-288).

Liệu pháp điểm kiểm soát miễn dịch, nhắm đích các đường đồng ức chế trong các tế bào T làm tăng đáp ứng miễn dịch kháng khối u, đã dẫn đến những cải tiến trong điều trị chăm sóc lâm sàng cho bệnh nhân ung thư.

PD-1 là phân tử điểm kiểm soát miễn dịch âm tính ức chế các chức năng tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$ trong môi trường vi mô khối u (TME). Sự gắn kết của PD-1 với các phối tử của nó (PD-L1 và PD-L2) thúc đẩy sự suy yếu và tiêu hao tế bào T trong các khối u bằng việc ức chế nhiều đường xuôi dòng của sự phát tín hiệu thụ thể tế bào T, làm giảm sự sinh tồn, sự tăng trưởng và sự tăng sinh tế bào T, làm tổn hại chức năng của tế bào thực thi và thay đổi sự chuyển hóa. Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã minh chứng là việc ức chế đường PD-1 có thể làm đảo ngược sự suy yếu tế bào T và kích thích miễn dịch kháng khối u.

Như vậy đường PD-1 có đóng góp vào việc làm giảm biểu hiện các chức năng của tế bào T trong TME và sự mất khối u thông qua sự phá hủy hệ miễn dịch. Trong TME, các tế bào T bị suy yếu, ngoài việc biểu hiện PD-1 ở mức cao, còn biểu hiện các thụ thể ức chế khác bao gồm CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CD244, TIGIT và CD160 (xem, ví dụ, Pauken & Wherry; 2015, *Trends in Immunology (Các xu hướng trong miễn dịch học)* 36(4): 265–276).

TIM-3 là thụ thể xuyên màng được biểu hiện trên các tế bào Th1 (tế bào T trợ giúp 1) $CD4^+$ và các tế bào T $CD8^+$ gây độc tế bào tiết IFN-γ. TIM-3 nhìn chung không được biểu hiện

trên các tế bào T non mà được tăng biểu hiện trên các tế bào T thực thi được hoạt hóa. TIM-3 có vai trò trong điều hòa hệ miễn dịch và sự dung nạp *trong cơ thể sống* (xem Hastings và cộng sự, (2009) *Eur J Immunol (Tạp chí miễn dịch học châu Âu)* 39(9):2492-501).

Các kháng thể PD-1 đã được mô tả, ví dụ, trong: Bằng sáng chế Hoa Kỳ các số 5,897,862 và 7,488,802, và trong các Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2004/004771, WO2004/056875, WO2006/121168, WO2008/156712, WO2010/029435, WO2010/036959, WO2011/110604, WO2012/145493, WO2014/194302, WO2014/206107, WO2015/036394, WO2015/035606, WO2015/085847, WO2015/112900 và WO2015/112805.

Các kháng thể TIM-3 đã được mô tả, ví dụ, trong: Monney *và cộng sự, Nature* (2002) 415(6871):536-41, và trong các Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2011/155607, WO2013/006490 và WO2015/117002.

Các kết hợp với kháng thể TIM-3 và kháng thể PD-L1 đã được đánh giá trong, ví dụ, Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2011/159877.

Mặc dù các kháng thể kháng PD-1/PD-L1 đang cho thấy là có mang lại đáp ứng lâm sàng triển vọng ở bệnh nhân có nhiều khối u rắn, tỷ lệ đáp ứng vẫn khá thấp, bằng khoảng 15% - 20% ở bệnh nhân được điều trị trước (Swaika *và cộng sự, (*2015) *Mol Immunol (Miễn dịch học phân tử)* doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.009).

Do đó, cần có các loại thuốc điều trị mới ức chế hoạt tính ức chế miễn dịch của các yếu tố ức chế điểm kiểm soát như PD-1 và TIM-3, để được sử dụng trong liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư và điều trị các tình trạng bệnh khác, với lợi ích từ sự tăng cường đáp ứng miễn dịch, như các bệnh nhiễm trùng mạn tính.

BẢN CHẤT KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Sáng chế đề xuất kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1, bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nặng 1 (HCDR1), HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 82, 83, và 84, hoặc các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 82, 83 và 85.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1, bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nặng 1 (HCDR1), HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 82, 83 và 84, và vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ 1 (LCDR1), LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 86, 87 và 88.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1, bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nặng 1 (HCDR1), HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID

TRÌNH TỰ lần lượt là 82, 83 và 85, và vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ 1 (LCDR1), LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 86, 87 và 88.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1, bao gồm một số trình tự axit amin của HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 như được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1, bao gồm một số trình tự axit amin của VH và VL như được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất liên hợp miễn dịch bao gồm kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế liên kết với thuốc điều trị hoặc chất tạo ảnh.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm bao gồm kháng thể theo sáng chế và chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit mã hóa VH của kháng thể, VL của kháng thể hoặc VH của kháng thể và VL của kháng thể theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit mã hóa VH của kháng thể, VL của kháng thể hoặc VH và VL của kháng thể theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất tế bào chủ bao gồm vectơ của sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp tạo kháng thể theo sáng chế, bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ của sáng chế trong các điều kiện mà trong đó kháng thể được biểu hiện, và bước thu hồi kháng thể được sản sinh từ tế bào chủ.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể được phân lập của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp tăng cường đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể được phân lập của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để tăng cường đáp ứng miễn dịch.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết với kháng thể theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất bộ kit bao gồm kháng thể theo sáng chế.

MÔ TẢ VẮN TẮT CÁC HÌNH VẼ

Hình 1A minh họa biểu hiện bề mặt của TIM-3 tăng cao trong các khối u sau khi điều trị bằng các kháng thể kháng PD-1. Chuột balb/c với các khối u ung thư biểu mô kết tràng CT26 được tạo thành được điều trị hai tuần một lần bằng kháng thể kháng PD-1 hoặc chất

mang. Các khối u được thu hoạch vào ngày 22 và biểu hiện của TIM-3 được đánh giá trên các tế bào T thâm nhiễm khối u bằng kỹ thuật đếm và đo tế bào theo dòng (flow cytometry). MFI: cường độ huỳnh quang trung bình. PBS: đối chứng

Hình 1B minh họa biểu hiện bề mặt của TIM-3 tăng cao trong các lympho bào thâm nhiễm khối u (TIL) sau khi điều trị bằng các kháng thể kháng PD-1. Chuột balb/c với các khối u ung thư biểu mô kết tràng MC38 được tạo thành được điều trị hai tuần một lần bằng kháng thể kháng PD-1 hoặc chất mang. Cường độ huỳnh quang trung bình hình học (gMFI) của biểu hiện TIM-3 trên tổng quần thể TIL CD8 được thể hiện ở các động vật được điều trị bằng chất mang (PBS) hoặc được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 (PD-1). p=0,003 nhóm được điều trị bằng chất mang so với nhóm được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1.

Hình 1C minh họa tần suất tương đối của các tế bào CD8 TIM-3$^+$ trong tổng số các TIL CD8$^+$ trong các khối u MC38 thu được từ chuột được điều trị bằng chất mang (PBS) hoặc được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 (PD-1). p=0,045 nhóm được điều trị bằng chất mang so với nhóm được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1.

Hình 2A minh họa biểu hiện bề mặt CD137 (gMFI) tăng trên các TIL trong các khối u ung thư biểu mô kết tràng MC38 ở các động vật được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 (nhóm PD-1) so với nhóm được điều trị bằng chất mang (PBS). p=0,005 nhóm được điều trị bằng chất mang so với nhóm được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1. Mỗi điểm thể hiện một con chuột. Dữ liệu là đại diện của ít nhất 2 thí nghiệm độc lập.

Hình 2B minh họa tần suất tương đối của các tế bào CD8 CD137$^+$ trong tổng số các TIL CD8$^+$ tăng trong các khối u ung thư biểu mô kết tràng MC38 ở các động vật được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 (nhóm PD-1) so với nhóm được điều trị bằng chất mang (PBS). p=0,0475 nhóm được điều trị bằng chất mang so với nhóm được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1. Mỗi điểm thể hiện một con chuột. Dữ liệu là đại diện của ít nhất 2 thí nghiệm độc lập.

Hình 3A minh họa biểu hiện bề mặt OX40 (gMFI) tăng trên các TIL trong các khối u ung thư biểu mô kết tràng MC38 ở các động vật được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 (nhóm PD-1) so với nhóm được điều trị bằng chất mang (PBS). p=0,0013 nhóm được điều trị bằng chất mang so với nhóm được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1. Mỗi điểm thể hiện một con chuột. Dữ liệu là đại diện của ít nhất 2 thí nghiệm độc lập.

Hình 3B minh họa tần suất tương đối của các tế bào CD8 OX40$^+$ trong tổng số các TIL CD8$^+$ tăng trong các khối u ung thư biểu mô kết tràng MC38 ở các động vật được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 (nhóm PD-1) so với nhóm được điều trị bằng chất mang (PBS). p=0,03

nhóm được điều trị bằng chất mang so với nhóm được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1. Mỗi điểm thể hiện một con chuột. Dữ liệu là đại diện của ít nhất 2 thí nghiệm độc lập.

Hình 4A minh họa biểu hiện bề mặt GITR (gMFI) tăng trên các TIL trong các khối u ung thư biểu mô kết tràng MC38 ở các động vật được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 (nhóm PD-1) so với nhóm được điều trị bằng chất mang (PBS). p=0,0004 nhóm được điều trị bằng chất mang so với nhóm được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1. Mỗi điểm thể hiện một con chuột. Dữ liệu là đại diện của ít nhất 2 thí nghiệm độc lập.

Hình 4B minh họa tần suất tương đối của các tế bào CD8 $GITR^+$ trong tổng số các TIL $CD8^+$ tăng trong các khối u ung thư biểu mô kết tràng MC38 ở các động vật được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 (nhóm PD-1) so với nhóm được điều trị bằng chất mang (PBS). p=0,0015 nhóm được điều trị bằng chất mang so với nhóm được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1. Mỗi điểm thể hiện một con chuột. Dữ liệu là đại diện của ít nhất 2 thí nghiệm độc lập.

Hình 5 minh họa việc điều trị bằng các kháng thể kháng TIM-3 sau khi điều trị bằng các kháng thể kháng PD-1 còn cảm ứng đáp ứng miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên. Các kháng thể được thử nghiệm trong xét nghiệm CMV sử dụng các PBMC từ những đối tượng hiến tặng dương tính với CMV, trong đó các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên được cảm ứng bằng các tập hợp peptit pp65. Các tế bào được xử lý trong 5 ngày bằng kháng thể kháng PD-1 PD1B244, được tái kích thích, và được xử lý trong 24 giờ bằng kháng thể kháng TIM-3 TM3B105. Đáp ứng miễn dịch được xác định bằng cách đo mức tăng trong IFN-γ tiết ra. IgG2 Iso: Lớp kháng thể đối chứng IgG2sigma. CMV: mẫu được xử lý bằng các peptit p65 của vi rút cytomegalo khi không có các kháng thể.

Hình 6 minh họa các trình tự HCDR1 của các kháng thể kháng PD-1 chọn và trình tự genus (giống) HCDR1.

Hình 7 minh họa các trình tự HCDR2 của các kháng thể kháng PD-1 chọn và trình tự genus HCDR2.

Hình 8 minh họa các trình tự HCDR3 của các kháng thể kháng PD-1 chọn và trình tự genus HCDR3 thứ nhất.

Hình 9 minh họa các trình tự HCDR3 của các kháng thể kháng PD-1 chọn và trình tự genus HCDR3 thứ hai.

Hình 10 minh họa các trình tự LCDR1 của các kháng thể kháng PD-1 chọn và trình tự genus LCDR1.

Hình 11 minh họa các trình tự LCDR2 của các kháng thể kháng PD-1 chọn và trình tự genus LCDR2.

Hình 12 minh họa các trình tự LCDR3 của các kháng thể kháng PD-1 chọn và trình tự genus LCDR3.

Hình 13 minh họa các trình tự HCDR1 của các kháng thể kháng TIM-3 chọn và trình tự genus HCDR1. Trình tự genus được xác định bằng cách tạo các mô hình phân tử cho tất cả Fv (các cặp VH/VL) ở MOE (CCG, Montreal) sử dụng quy trình mặc định để lập mô hình kháng thể. Đối với các CDR có các chiều dài khác nhau, các mô hình cấu trúc này được bắt cặp dựa trên các vùng được bảo thủ về cấu trúc và các vị trí CDR tương đương về cấu trúc được nhận dạng.

Hình 14 minh họa các trình tự HCDR2 của các kháng thể kháng TIM-3 chọn và trình tự genus HCDR2. Trình tự genus HCDR2 được tạo như được mô tả trong Hình 10.

Hình 15 minh họa các trình tự HCDR3 của các kháng thể kháng TIM-3 chọn và trình tự genus HCDR3 thứ nhất. Trình tự genus HCDR3 được tạo như được mô tả trong Hình 10.

Hình 16 minh họa các trình tự LCDR1 của các kháng thể kháng TIM-3 chọn và trình tự genus LCDR1. Trình tự genus LCDR1 được tạo như được mô tả trong Hình 10.

Hình 17 minh họa các trình tự LCDR2 của các kháng thể kháng TIM-3 chọn và trình tự genus LCDR2. Trình tự genus LCDR2 được tạo như được mô tả trong Hình 10.

Hình 18 minh họa các trình tự LCDR3 của các kháng thể kháng TIM-3 chọn và trình tự genus LCDR3. Trình tự genus LCDR3 được tạo như được mô tả trong Hình 10.

Hình 19A minh họa biểu hiện bề mặt TIGIT (gMFI) tăng trên các TIL trong các khối u ung thư biểu mô kết tràng MC38 ở các động vật được điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3 (nhóm TIM-3) so với nhóm được điều trị bằng chất mang (PBS). p=0,0181 nhóm được điều trị bằng chất mang so với nhóm được điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3. Mỗi điểm thể hiện một con chuột. Dữ liệu là đại diện của ít nhất 2 thí nghiệm độc lập.

Hình 19B minh họa tần suất tương đối của các tế bào CD8 TIGIT+ trong tổng số các TIL CD8+ tăng trong các khối u ung thư biểu mô kết tràng MC38 ở các động vật được điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3 (nhóm TIM-3) so với nhóm được điều trị bằng chất mang (PBS). p=0,0475 nhóm được điều trị bằng chất mang so với nhóm được điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3. Mỗi điểm thể hiện một con chuột. Dữ liệu là đại diện của ít nhất 2 thí nghiệm độc lập.

Hình 20A minh họa biểu hiện bề mặt TIGIT (gMFI) tăng trên các TIL trong các khối u ung thư biểu mô kết tràng CT26 ở các động vật được điều trị bằng kháng thể kháng TIM-

3 (nhóm TIM-3) so với nhóm được điều trị bằng chất mang (PBS). p<0,001 nhóm được điều trị bằng chất mang so với nhóm được điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3. Mỗi điểm thể hiện một con chuột. Dữ liệu là đại diện của ít nhất 2 thí nghiệm độc lập.

Hình 20B minh họa tần suất tương đối của các tế bào CD8 TIGIT+ trong tổng số các TIL CD8+ tăng trong các khối u ung thư biểu mô kết tràng CT26 ở các động vật được điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3 (nhóm TIM-3) so với nhóm được điều trị bằng chất mang (PBS). p=0,0105 nhóm được điều trị bằng chất mang so với nhóm được điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3. Mỗi điểm thể hiện một con chuột. Dữ liệu là đại diện của ít nhất 2 thí nghiệm độc lập.

Hình 21 minh họa sự tăng biểu hiện TIM-3 trên các tế bào T ngoại vi ở các PBMC của các bệnh nhân u hắc tố ác tính từ các bệnh nhân u hắc tố ác tính không điều trị được kích thích bằng các tập hợp peptit kháng nguyên u hắc tố ác tính (NY-ESO, gp100, MART-1) khi có hoặc không có các kháng thể ức chế chức năng kháng PD-1 hoặc kháng TIM-3. Biểu hiện của TIM-3 được xác định bằng kỹ thuật đếm và đo tế bào theo dòng trên các tế bào được tái kích thích vào ngày 6.

Hình 22A cho thấy sự điều trị bằng TM3B403 làm tăng tần suất của các tế bào NK được hoạt hóa ở các PBMC người được kích thích bằng IL-2. IgG2: Lớp kháng thể đối chứng. Sự hoạt hóa tế bào NK được đánh giá dưới dạng phần trăm (%) các tế bào biểu hiện CD69 trong các PBMC được kích thích.

Hình 22B cho thấy sự điều trị bằng TM3B403 làm tăng tần suất của các tế bào NK được hoạt hóa ở các PBMC người được kích thích bằng IL-2. IgG2: Lớp kháng thể đối chứng. Sự hoạt hóa tế bào NK được đánh giá dưới dạng phần trăm (%) các tế bào biểu hiện CD25 trong các PBMC được kích thích.

MÔ TẢ CHI TIẾT SÁNG CHẾ

Tất cả các tài liệu ấn phẩm, bao gồm nhưng không giới hạn trong các bằng sáng chế và đơn xin cấp bằng sáng chế, được nêu trong bản mô tả này sau đây được kết hợp đầy đủ vào tài liệu này bằng viện dẫn.

Cần hiểu rằng hệ thuật ngữ sử dụng trong tài liệu này chỉ nhằm mô tả các phương án cụ thể và không có ý giới hạn. Trừ khi được quy định khác đi, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong tài liệu này có cùng nghĩa thông thường theo hiểu biết của người có trình độ trong ngành mà sáng chế này có liên quan.

Có thể sử dụng các phương pháp và vật liệu bất kỳ tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và vật liệu được mô tả trong tài liệu này trong thực hành thử nghiệm sáng

chế, và các phương pháp và vật liệu mô tả trong tài liệu này chỉ là ví dụ. Trong mô tả và yêu cầu bảo hộ sáng chế, hệ thuật ngữ sau sẽ được sử dụng.

Trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ đính kèm, dạng số ít "một" đề cập đến cả các số nhiều trừ khi có sự mô tả nội dung khác một cách rõ ràng. Do đó, ví dụ, "một tế bào" có thể hiểu là bao gồm cả sự kết hợp của hai hoặc nhiều tế bào, v.v.

"Liên kết đặc hiệu" hoặc "liên kết một cách đặc hiệu" hoặc "liên kết" chỉ việc kháng thể liên kết với kháng nguyên hoặc epitope bên trong kháng nguyên bằng ái lực lớn hơn ái lực cho các kháng nguyên khác. Thông thường, kháng thể liên kết với kháng nguyên hoặc epitope bên trong kháng nguyên bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) bằng khoảng $1x10^{-8}$ M hoặc nhỏ hơn, ví dụ khoảng $1x10^{-9}$ M hoặc nhỏ hơn, khoảng $1x10^{-10}$ M hoặc nhỏ hơn, khoảng $1x10^{-11}$ M hoặc nhỏ hơn, hoặc khoảng $1x10^{-12}$ M hoặc nhỏ hơn, thông thường bằng K_D nhỏ hơn ít nhất 100 lần so với K_D của nó khi liên kết với kháng nguyên không đặc hiệu (ví dụ BSA, casein). Có thể đo hằng số phân ly bằng các quy trình chuẩn. Tuy nhiên, các kháng thể liên kết đặc hiệu với kháng nguyên hoặc epitope bên trong kháng nguyên có thể có phản ứng chéo với các kháng nguyên liên quan khác, ví dụ với cùng kháng nguyên từ các loài khác (đồng đẳng), như người hoặc khỉ, ví dụ, khỉ đuôi dài *Macaca fascicularis* (khỉ đuôi dài), tinh tinh thường *Pan troglodytes* (tinh tinh) hoặc khỉ đuôi sóc *Callithrix jacchus* (khỉ đuôi sóc). Trong khi kháng thể đơn đặc hiệu liên kết đặc hiệu với một kháng nguyên hoặc một epitope, kháng thể đặc hiệu đôi liên kết đặc hiệu với hai kháng nguyên riêng hoặc hai epitope riêng.

"Các kháng thể" có nghĩa rộng và bao gồm các phân tử globulin miễn dịch bao gồm các kháng thể đơn dòng bao gồm các kháng thể đơn dòng chuột, người, nhân hóa và hỗn hợp, các mảnh gắn kháng nguyên, các kháng thể đặc hiệu đôi (bispecific) hoặc các kháng thể đa hiệu, các kháng thể dạng đime, dạng tetrame hoặc đa phân, kháng thể đơn chuỗi, kháng thể miền và cấu hình cải biến khác bất kỳ của phân tử globulin miễn dịch bao gồm điểm gắn kháng nguyên có tính đặc hiệu yêu cầu. "Các kháng thể có đầy đủ chiều dài" bao gồm hai chuỗi nặng (H) và hai chuỗi nhẹ (L) được kết nối với nhau bằng liên kết đisulfua cũng như các dạng đa phân của nó (ví dụ IgM). Mỗi chuỗi nặng bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) và vùng hằng định chuỗi nặng (bao gồm các miền CH1, vùng bản lề CH2 và CH3). Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) và vùng hằng định chuỗi nhẹ (CL). Các vùng VH và VL có thể còn được chia nhỏ thành các vùng siêu biến, được gọi là các vùng xác định bổ sung (CDR), được đặt rải rác với các vùng khung (FR). Mỗi VH và

VL bao gồm ba CDR và bốn đoạn FR, được sắp xếp từ đầu amino đến đầu carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, và FR4.

"Các vùng xác định bổ sung (CDR)" là "các điểm gắn kháng nguyên" trong kháng thể. Các CDR có thể được định nghĩa bằng cách sử dụng các thuật ngữ khác nhau: (i) Các Vùng xác định bổ sung (CDR), ba trong VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3) và ba trong VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3) dựa trên sự biến đổi trình tự (Wu và Kabat (1970) *J Exp Med* (Tạp chí y học thực nghiệm) 132:211-50; Kabat *và cộng sự*, Sequences of Proteins of Immunological Interest (Trình tự protein có lợi ích miễn dịch), Tái bản lần 5. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991). (Ii) "Các vùng siêu biến", "HVR", hoặc "HV", ba trong VH (H1, H2, H3) và ba trong VL (L1, L2, L3) chỉ các vùng của các miền biến đổi của kháng thể siêu biến trong cấu trúc như Chothia và Lesk đã định nghĩa (Chothia và Lesk (1987), *Mol Biol (Sinh học phân tử)* 196:901-17). Cơ sở dữ liệu International ImMunoGeneTics (IMGT) (http://www_imgt_org) cung cấp cách đánh số chuẩn hóa và định nghĩa các điểm gắn kháng nguyên. Sự tương ứng giữa các mô tả về CDR, HV và IMGT được trình bày trong Lefranc *và cộng sự,* (2003) *Dev Comparat Immunol (Tạp chí Miễn dịch học so sánh và thực nghiệm)* 27:55-77. Thuật ngữ "CDR", "HCDR1", "HCDR2", "HCDR3", "LCDR1", "LCDR2" và "LCDR3" bao gồm các CDR được định nghĩa theo phương pháp bất kỳ được mô tả *supra (trên đây),* Kabat, Chothia hoặc IMGT, trừ khi được thông báo khác trong bản mô tả.

Các globulin miễn dịch có thể được phân thành 5 lớp chính, là IgA, IgD, IgE, IgG và IgM, tùy vào trình tự axit amin của miền hằng định chuỗi nặng. IgA và IgG còn được phân lớp nhỏ hơn, là các lớp kháng thể IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4. Chuỗi nhẹ của kháng thể từ loài động vật có xương sống bất kỳ có thể được phân thành một trong hai loại có sự khác biệt rõ ràng, được gọi là kappa (κ) và lambda (λ), dựa trên trình tự axit amin của các miền hằng định của chúng.

"Mảnh kháng thể" hoặc "phần gắn kháng nguyên" chỉ phần phân tử globulin miễn dịch giữ lại các đặc tính gắn kháng nguyên của kháng thể mẹ đầy đủ chiều dài. Các phần gắn kháng nguyên ví dụ là các vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, 2 và 3, các vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1, 2 và 3, vùng biến đổi chuỗi nặng (VH), hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL), các mảnh Fab, F(ab')2, Fd và Fv cũng như các kháng thể miền (dAb) chứa một miền VH hoặc một miền VL. Các miền VH và VL có thể được liên kết với nhau qua cầu nối tổng hợp để tạo các loại cấu hình kháng thể đơn chuỗi khác nhau trong đó các miền VH/VL có thể ghép cặp trong phân tử, hoặc giữa các phân tử trong các

trường hợp khi các miền VH và VL được biểu hiện bằng các cấu trúc kháng thể đơn chuỗi riêng biệt, để tạo điểm gắn kháng nguyên đơn trị, như Fv đơn chuỗi (scFv) hoặc diabody (kháng thể đặc hiệu đôi tái tổ hợp); được mô tả, ví dụ, trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1998/44001, WO1988/01649, WO1994/13804, và WO1992/01047.

"Kháng thể đơn dòng" chỉ nhóm các kháng thể có thành phần axit amin đơn trong mỗi chuỗi nặng và mỗi chuỗi nhẹ, ngoại trừ các biến đổi phổ biến có thể xảy ra như loại bỏ lysin đầu C ra khỏi chuỗi nặng kháng thể. Các kháng thể đơn dòng thường liên kết với một epitope kháng nguyên, trừ các kháng thể đơn dòng đa hiệu liên kết với hai hoặc nhiều epitope hoặc kháng nguyên khác nhau. Các kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi liên kết với hai epitope kháng nguyên khác nhau. Kháng thể đơn dòng có thể có glycosyl hóa không đồng nhất trong nhóm kháng thể. Kháng thể đơn dòng có thể mang tính đơn đặc hiệu hoặc đa hiệu, hoặc đơn trị, lưỡng trị hoặc đa trị. Kháng thể đa hiệu, như kháng thể đặc hiệu đôi hoặc kháng thể đặc hiệu ba cũng nằm trong thuật ngữ kháng thể đơn dòng.

"Kháng thể phân lập" chỉ kháng thể hoặc mảnh kháng thể về cơ bản được tách ra khỏi các kháng thể khác có các tính đặc hiệu kháng nguyên khác (ví dụ, kháng thể phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 về căn bản được tách khỏi các kháng thể liên kết đặc hiệu với các kháng nguyên khác ngoài PD-1). Kháng thể phân lập liên kết đặc hiệu với TIM-3 về căn bản được tách khỏi các kháng thể liên kết đặc hiệu với các kháng nguyên khác ngoài TIM-3. Trong trường hợp kháng thể đặc hiệu đôi PD-1/TIM-3, kháng thể đặc hiệu đôi liên kết đặc hiệu với cả PD-1 và TIM-3, và hầu như tách ra khỏi các kháng thể liên kết đặc hiệu với các kháng nguyên khác ngoài PD-1 và TIM-3. "Kháng thể được phân lập" bao gồm các kháng thể được phân lập thành độ tinh khiết cao hơn, như các kháng thể có độ tinh khiết 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100%.

"Kháng thể nhân hóa" chỉ các kháng thể trong đó ít nhất một CDR có nguồn gốc từ các loài không phải là người và các khung của vùng biến đổi có nguồn gốc từ các trình tự globulin miễn dịch người. Kháng thể nhân hóa có thể bao gồm các đột biến được chủ ý đưa vào trong các vùng khung cho nên khung có thể không phải là bản sao chính xác của các trình tự globulin miễn dịch người hoặc trình tự gen dòng mầm (germline) được biểu hiện.

"Kháng thể người" chỉ kháng thể có các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ trong đó cả khung và tất cả 6 CDR đều có nguồn gốc từ các trình tự có nguồn gốc là người. Nếu

kháng thể chứa vùng hằng định hoặc một phần của vùng hằng định, vùng hằng định cũng có nguồn gốc từ các trình tự có nguồn gốc là người.

Kháng thể người bao gồm các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ là các trình tự "có nguồn gốc" là người nếu các vùng biến đổi của kháng thể được thu từ hệ thống sử dụng globulin miễn dịch dòng mầm của người hoặc các gen globulin miễn dịch được tái cấu trúc. Các hệ thống ví dụ này là các thư viện gen globulin miễn dịch người biểu hiện trên thực khuẩn, và các động vật biến đổi gen không phải là người như chuột hoặc chuột nhắt mang lôcut globulin miễn dịch người như được mô tả trong tài liệu này. "Kháng thể người" có thể có các khác biệt về axit amin khi so sánh với các gen globulin miễn dịch dòng mầm người hoặc các gen globulin miễn dịch được tái cấu trúc, ví dụ, do các đột biến soma xảy ra tự nhiên hoặc do đưa các thay thế vào khung hoặc điểm gắn kháng nguyên một cách có chủ ý, hoặc cả hai. Thông thường, "kháng thể người" có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất ở mức khoảng 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin được mã hóa bởi gen globulin miễn dịch dòng mầm người hoặc gen globulin miễn dịch được tái cấu trúc. Trong một số trường hợp, "kháng thể người" có thể bao gồm các trình tự khung liên ứng có nguồn gốc từ các phân tích trình tự khung của người, ví dụ như được mô tả trong Knappik *và cộng sự,* (2000) *J Mol Biol (Tạp chí Sinh học phân tử)* 296:57-86, hoặc HCDR3 tổng hợp được hợp nhất vào thư viện gen globulin miễn dịch người biểu hiện trên thực khuẩn, ví dụ như được mô tả trong Shi *và cộng sự,* (2010) *J Mol Biol (Tạp chí Sinh học phân tử)* 397:385-96, và trong Bằng sáng chế quốc tế số công bố WO2009/085462.

Các kháng thể người có nguồn gốc từ các trình tự globulin miễn dịch người có thể được tạo bằng cách sử dụng các hệ thống như các khung tổng hợp và/hoặc CDR tổng hợp hợp nhất vào bề mặt biểu hiện của thực khuẩn (phage display), hoặc có thể được gây đột biến trong ống nghiệm để tăng cường các đặc tính của kháng thể, dẫn đến sản sinh các kháng thể không được biểu hiện trong tập hợp toàn bộ các loại dòng mầm của kháng thể người trong cơ thể sống.

"Tái tổ hợp" chỉ các kháng thể và các protein khác được điều chế, biểu hiện, tạo hoặc phân lập bằng phương tiện tái tổ hợp

Thuật ngữ "epitope" chỉ phần kháng nguyên mà kháng thể liên kết đặc hiệu với nó. Các epitope bao gồm các nhóm có bề mặt hoạt tính hóa học (như phân cực, không phân cực hoặc kỵ nước) của các gốc như axit amin hoặc các mạch bên polysacarit và có thể có các đặc điểm cấu trúc ba chiều đặc hiệu, cũng như các đặc điểm điện tích đặc hiệu. Epitope có thể được cấu

tạo từ các axit amin liền kề và/hoặc không liền kề tạo thành đơn vị cấu hình không gian. Đối với epitope không liền kề, axit amin từ các phần khác nhau của trình tự tuyến tính của kháng nguyên sẽ tiến tới gần nhau trong không gian 3 chiều bằng cách gập phân tử protein. "Epitope" kháng thể tùy thuộc vào phương pháp được sử dụng để nhận dạng epitope.

"Đa hiệu" (multispecific) chỉ kháng thể liên kết đặc hiệu với ít nhất hai kháng nguyên khác nhau hoặc hai epitope khác nhau trong các kháng nguyên, ví dụ ba, bốn hoặc năm kháng nguyên hoặc epitope khác nhau.

"Đặc hiệu đôi" ("bispecific") chỉ kháng thể liên kết đặc hiệu với hai kháng nguyên khác nhau hoặc hai epitope khác nhau trong cùng một kháng nguyên. Các kháng thể đặc hiệu đôi có thể có phản ứng chéo với các kháng nguyên liên quan khác, ví dụ với cùng kháng nguyên từ các loài khác (đồng đẳng), như người hoặc khỉ, ví dụ, khỉ đuôi dài *Macaca fascicularis* (khỉ đuôi dài), tinh tinh thường *Pan troglodytes* (tinh tinh) hoặc khỉ đuôi sóc *Callithrix jacchus* (khỉ đuôi sóc) hoặc có thể liên kết với epitope dùng chung giữa hai hoặc nhiều kháng nguyên khác biệt.

"Biến thể" chỉ polypeptit hoặc polynucleotit khác với polypeptit tham chiếu hoặc polynucleotit tham chiếu ở một hoặc nhiều biến đổi, ví dụ như, thay thế, chèn hoặc làm mất.

"Vectơ" chỉ polynucleotit có khả năng sao chép bên trong hệ sinh học hoặc có thể được di chuyển giữa các hệ này. Các polynucleotit vectơ thông thường chứa các phần tử, như các gốc sao chép, tín hiệu polyadenyl hóa hoặc dấu ấn chọn lọc, có chức năng hỗ trợ sao chép hoặc duy trì các polynucleotit này trong hệ sinh học. Các ví dụ về các hệ sinh học có thể bao gồm tế bào, vi rút, động vật, thực vật, và hệ sinh học tái tạo sử dụng các thành phần sinh học có khả năng sao chép vectơ. Polynucleotit chứa vectơ có thể là các phân tử ADN hoặc ARN hoặc lai giữa chúng.

"Vectơ biểu hiện" chỉ vectơ có thể được sử dụng trong hệ sinh học hoặc hệ sinh học tái tạo để định hướng dịch mã polypeptit mã hóa bởi trình tự polynucleotit có mặt trong vectơ biểu hiện.

"Polynucleotit" chỉ phân tử tổng hợp bao gồm chuỗi nucleotit liên kết cộng hóa trị bởi bộ khung đường-phosphat hoặc hóa học cộng hóa trị tương đương khác. ADN bổ sung là ví dụ tiêu biểu của polynucleotit.

"Polypeptit" hoặc "protein" chỉ phân tử bao gồm ít nhất hai đơn phân axit amin liên kết với nhau bằng liên kết peptit để tạo thành polypeptit. Các polypeptit nhỏ có ít hơn 50 axit amin có thể được gọi là "peptit".

PD-1 chỉ protein thúc đẩy sự chết theo chương trình của tế bào của người 1, PD-1. PD-1 còn được gọi là CD279 hoặc PDCD1. Trình tự axit amin của PD-1 người trưởng thành (không có trình tự tín hiệu) được thể hiện theo SỐ ID TRÌNH TỰ: 1. Miền ngoại bào trải dài trong các đơn phân 1-150, miền xuyên màng trải dài trong các đơn phân 151-171, và miền bào tương trải dài trong các đơn phân 172-268 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1. Trong toàn bộ bản mô tả, "miền ngoại bào của PD-1 người "huPD1-ECD" chỉ protein có trình tự axit amin gồm các đơn phân 1-149 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, và được thể hiện theo SỐ ID TRÌNH TỰ:2. "PD-1" trong bản mô tả chỉ PD-1 người trưởng thành, trừ khi được quy định khác.

TIM-3 chỉ thụ thể tế bào vi rút viêm gan A người 2, còn được gọi là HAVCR2. Trình tự axit amin của TIM-3 người trưởng thành (không có trình tự tín hiệu) được thể hiện theo SỐ ID TRÌNH TỰ: 138. Miền ngoại bào trải dài trong các đơn phân 1-181, miền xuyên màng trải dài trong các đơn phân 182-202, và miền bào tương trải dài trong các đơn phân 203-280 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138. Trong toàn bộ bản mô tả, "miền ngoại bào của TIM-3 người "huTIM-3-ECD" chỉ protein có trình tự axit amin gồm các đơn phân 1-179 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 138, và được thể hiện theo SỐ ID TRÌNH TỰ: 89. "TIM-3" trong bản mô tả chỉ TIM-3 người trưởng thành, trừ khi được quy định khác.

"Kết hợp với" có nghĩa rằng cho đối tượng sử dụng hai hoặc nhiều thuốc điều trị trong một hỗn hợp, đồng thời theo từng chất hoặc lần lượt theo từng chất theo thứ tự bất kỳ.

"Biểu hiện quá mức", "được biểu hiện quá mức" và "đang biểu hiện quá mức" được sử dụng thay thế cho nhau và chỉ mẫu như tế bào ung thư, tế bào ác tính hoặc mô ung thư có phối tử PD-1, TIM-3, PD-L1, PD-L2 hoặc TIM-3 ở các mức cao hơn có thể nhận thấy so với mẫu tham chiếu. Sự biểu hiện quá mức có thể có nguyên nhân từ sự khuyếch đại gen hoặc sự tăng phiên mã hoặc dịch mã. Biểu hiện và biểu hiện quá mức protein trong mẫu có thể được đo bằng các xét nghiệm phổ biến sử dụng các phương pháp ví dụ như ELISA, miễn dịch huỳnh quang, kỹ thuật đếm và đo tế bào theo dòng hoặc xét nghiệm miễn dịch dùng đồng vị phóng xạ trên các tế bào còn sống hoặc tế bào bị ly giải. Biểu hiện và biểu hiện quá mức polynucleotit trong mẫu có thể được đo bằng phương pháp lai *tại chỗ* phát huỳnh quang, phương pháp Southern blotting (lai thấm protein) hoặc các kỹ thuật PCR. Protein hoặc polynucleotit được biểu hiện quá mức khi mức protein hoặc polynucleotit trong mẫu cao hơn ít nhất 1,5 lần hoặc có ý nghĩa thống kê so với mẫu tham chiếu. Việc chọn mẫu tham chiếu đã được biết.

"Mẫu" chỉ tập hợp các chất lỏng, tế bào hoặc mô đồng dạng được phân lập từ đối tượng, cũng như các chất lỏng, tế bào hoặc mô có trong cơ thể đối tượng. Các ví dụ về mẫu

bao gồm chất lỏng sinh học như máu, huyết thanh và dịch huyết thanh, huyết tương, bạch huyết, nước tiểu, nước bọt, dịch nang, giọt nước mắt, phân, đờm, dịch tiết của niêm mạc của các mô tiết và các cơ quan, dịch tiết âm đạo, dịch cổ trướng như các loại dịch liên quan đến các khối u không rắn, dịch màng phổi, màng tim, màng bụng, bụng và các khoang cơ thể khác, chất lỏng được thu thập từ việc rửa phế quản, các dung dịch lỏng tiếp xúc với đối tượng hoặc nguồn sinh học, ví dụ, môi trường nuôi cấy tế bào và cơ quan bao gồm môi trường xử lý tế bào hoặc cơ quan, chất lỏng thụt rửa và v.v, mô sinh thiết, mẫu tế bào chọc hút bằng kim nhỏ hoặc mô khối u cắt bỏ bằng phẫu thuật.

"Tế bào ung thư" hoặc "tế bào khối u" chỉ tế bào bị ung thư, tiền ung thư hoặc tế bào bị biến đổi, cả *trong cơ thể sống* và *ngoài cơ thể sống*, hoặc trong mẻ nuôi cấy mô, có các thay đổi về kiểu hình tự phát hoặc do bị cảm ứng. Các thay đổi này không nhất thiết liên quan đến việc hấp thu vật liệu di truyền mới. Mặc dù sự biến đổi có thể phát sinh từ việc nhiễm vi rút gây biến đổi, sự hợp nhất axit nucleic bộ gen mới, sự hấp thu axit nucleic ngoại sinh hoặc sự biến đổi này có thể phát sinh một cách tự phát hoặc sau khi tiếp xúc với chất sinh ung thư, từ đó làm đột biến gen nội sinh. Sự biến đổi/ung thư được thể hiện bằng cách thay đổi hình thái, làm cho tế bào không chết, kiểm soát tăng trưởng bất thường, sự hình thành ổ bệnh, sự tăng sinh, ác tính, sự biến đổi các mức dấu ấn đặc hiệu khối u, sự xâm lấn, sự tăng trưởng khối u ở các động vật chủ phù hợp như chuột thí nghiệm bị ức chế hệ miễn dịch, *trong ống nghiệm, trong cơ thể sống*, và *ngoài cơ thể sống* (Freshney, Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique (Nuôi cấy tế bào động vật: Hướng dẫn kỹ thuật cơ bản (ấn bản lần thứ 3, 1994)).

"Khoảng" có nghĩa là nằm trong khoảng sai số có thể chấp nhận đối với giá trị cụ thể được xác định bởi người có trình độ trong ngành, một phần dựa trên phương pháp đo hoặc xác định giá trị, tức là, các giới hạn của hệ thống đo lường. Trừ khi được nêu rõ khác đi trong các ví dụ hoặc ở chỗ khác trong bản mô tả trong ngữ cảnh xét nghiệm, kết quả hoặc phương án cụ thể, "khoảng" có nghĩa là nằm trong một độ lệch chuẩn trong thực hành trong ngành, hoặc khoảng lên đến 5%, tùy giá trị nào lớn hơn.

"Kháng thể đặc hiệu đôi PD-1/TIM-3", "kháng thể PD-1/TIM-3", "kháng thể đặc hiệu đôi kháng PD-1/TIM-3" hoặc "kháng thể kháng PD-1/TIM-3" chỉ phân tử bao gồm ít nhất một miền liên kết liên kết đặc hiệu với PD-1 và ít nhất một miền liên kết liên kết đặc hiệu với TIM-3. Miền liên kết đặc hiệu với PD-1 và TIM-3 thông thường là các cặp VH/VL. Kháng thể đặc hiệu đôi kháng PD-1/TIM-3 có thể là đơn trị trong liên kết của nó với PD-1 hoặc TIM-3.

"Hóa trị" chỉ sự có mặt của một số lượng xác định các điểm gắn đặc hiệu của kháng nguyên trong phân tử. Như vậy, các thuật ngữ "đơn trị", "hoá trị hai", "hóa trị bốn" và "hóa trị sáu" lần lượt chỉ sự có mặt của một, hai, bốn và sáu điểm gắn đặc hiệu của kháng nguyên trong phân tử.

"Tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên" chỉ tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ được hoạt hóa bởi kháng nguyên đặc hiệu, hoặc epitope kích thích miễn dịch của nó.

"CD137" (còn được gọi là thành viên của siêu họ thụ thể yếu tố hoại tử khối u 9, TNFRSF9, 4-1BBL) chỉ phân tử CD137 người có trình tự axit amin được thể hiện theo SỐ ID TRÌNH TỰ: 281.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 281
MGNSCYNIVATLLLVLNFERTRSLQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAG
GQRTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQEL
TKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSP
GASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQ
PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

"TIGIT" (còn được gọi là thụ thể miễn dịch tế bào T với các miền Ig và ITIM) chỉ phân tử TIGIT người có trình tự axit amin được thể hiện theo SỐ ID TRÌNH TỰ: 301.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 301
MMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWHI
SPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEH
GARFQIPLLGAMAATLVVICTAVIVVVALTRKKKALRIHSVEGDLRRKSAGQEEW
SPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLCGEQRGEDCAELHDYFNVLSYRSLGNCSFFTETG

"Chất chủ vận" chỉ phân tử mà, khi liên kết với protein tế bào, sẽ cảm ứng ít nhất một phản ứng hoặc hoạt tính được cảm ứng bởi phối tử tự nhiên của protein. Phân tử là chất chủ vận khi ít nhất một phản ứng hoặc hoạt tính được cảm ứng nhiều hơn ít nhất khoảng 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc 100% so với ít nhất một phản ứng hoặc hoạt tính được cảm ứng khi không có chất chủ vận (*ví dụ,* đối chứng âm), hoặc khi sự cảm ứng có ý nghĩa thống kê so với sự cảm ứng khi không có chất chủ vận.

Chất chủ vận có thể là kháng thể, phối tử dạng tan hoặc phân tử nhỏ. Ví dụ về chất chủ vận là kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với phân tử hoạt hóa tế bào T.

"Chất đối kháng" chỉ phân tử mà, khi liên kết với protein tế bào, sẽ ức chế ít nhất một phản ứng hoặc hoạt tính được cảm ứng bởi phối tử tự nhiên của protein. Phân tử là chất đối kháng khi ít nhất một phản ứng hoặc hoạt tính bị ức chế nhiều hơn ít nhất khoảng 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc 100% so với ít nhất một phản ứng hoặc hoạt tính bị ức chế khi không có chất đối kháng (*ví dụ,* đối chứng âm), hoặc khi sự ức chế có ý nghĩa thống kê so với sự ức chế khi không có chất đối kháng. Chất đối kháng có thể là kháng thể, phối tử tan, phân tử nhỏ, ADN hoặc ARN như ARN can thiệp kích thước ngắn. Ví dụ về chất đối kháng là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi đối kháng hoặc kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với phân tử ức chế tế bào T. Phản ứng hoặc hoạt tính tiêu biểu được cảm ứng bởi PD-1 liên kết với thụ thể PD-L1 hoặc PD-L2 của nó có thể là sự giảm tăng sinh tế bào $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên hoặc sự giảm sản sinh interferon-γ (IFN-γ) bởi tế bào T, dẫn đến sự ức chế đáp ứng miễn dịch chống lại, ví dụ, khối u. Phản ứng hoặc hoạt tính tiêu biểu được cảm ứng bởi TIM-3 liên kết với thụ thể của nó, như galectin-9, có thể là sự giảm tăng sinh tế bào $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, sự giảm sản sinh IFN-γ bởi tế bào T, hoặc sự giảm biểu hiện bề mặt CD137 trên các tế bào $CD4^+$ hoặc $CD8^+$, dẫn đến sự ức chế đáp ứng miễn dịch chống lại, ví dụ, khối u. Tương tự, phản ứng hoặc hoạt tính tiêu biểu được cảm ứng bởi phân tử ức chế tế bào T là ức chế miễn dịch. Do đó, kháng thể PD-1 đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi đối kháng hoặc kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với phân tử ức chế tế bào T sẽ cảm ứng các đáp ứng miễn dịch bằng cách ức chế các đường ức chế.

"Đối tượng" bao gồm động vật bất kỳ là người hoặc không phải là người. "Động vật không phải là người" bao gồm tất cả động vật có xương sống, *ví dụ,* động vật có vú và động vật không có vú, như động vật linh trưởng không phải con người, cừu, chó, mèo, ngựa, bò, gà, lưỡng cư, bò sát, v.v. Trừ khi được quy định khác, thuật ngữ "bệnh nhân" và "đối tượng" được sử dụng thay thế cho nhau.

Việc đánh số đơn phân axit amin trong miền hằng định của kháng thể trong toàn bộ bản mô tả tuân thủ theo chỉ mục EU như được mô tả trong Kabat *và cộng sự,* Sequences of Proteins of Immunological Interest (Trình tự protein có lợi ích miễn dịch), Tái bản lần 5. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991), trừ khi được quy định khác.

Trong tài liệu này, các mã axit amin một và ba chữ cái truyền thống được sử dụng như trong Bảng 1.

Bảng 1.

Axit amin	Mã ba chữ cái	Mã một chữ cái
Alanin	Ala	A
Arginin	Arg	R
Asparagin	Asn	N
Aspartate	Asp	D
Xystein	Cys	C
Glutamat	Gln	E
Glutamin	Glu	Q
Glyxin	Gly	G
Histiđin	His	H
Isoleuxin	Ile	I
Lysin	Lys	K
Metionin	Met	M
Phenylalanin	Phe	F
Prolin	Pro	P
Serin	Ser	S
Threonin	Thr	T
Tryptophan	Trp	W
Tyrosin	Tyr	Y
Valin	Val	V

Thành phần chủ đề

Sáng chế đề xuất các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, và các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi. Sáng chế đề xuất các polypeptit và các polynucleotit mã hóa các kháng thể theo sáng chế hoặc các axit nucleic bổ sung của chúng, các vectơ, các tế bào chủ và các phương pháp tạo và sử dụng chúng.

Các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1

PD-1, sau khi gắn kết phối tử, sẽ ức chế các chức năng tế bào T thông qua nhiều cơ chế (Pauken & Wherry (2015) *Trends in Immunology (Các xu hướng trong miễn dịch học)* 36(4): 265–276). Sự gắn kết PD-1 đã trực tiếp ức chế sự phát tín hiệu thụ thể tế bào T (TCR) thông qua sự đồng xuất hiện với TCR và sự cảm ứng loại bỏ phospho sau đó của các phân tử phát tín hiệu đầu gần TCR, sự ức chế đường Ras/MEK/ERK dẫn đến sự ức chế phát triển chu kỳ tế bào và tăng sinh tế bào T, sự ức chế sự sinh tồn và tăng trưởng tế bào và tái lập chương trình chuyển hóa tế bào T thông qua sự ức chế đường PI3K/AKT, dẫn đến sự tăng biểu hiện của yếu tố phiên mã BATF, và điều hòa sự phát triển, duy trì và chức năng của các tế bào T điều hòa. PD-1 cũng đồng thời được dự kiến làm tăng sự tự chuyển động của tế bào T và hạn chế khoảng thời gian tương tác giữa các tế bào T và các tế bào đích, từ đó làm giảm mức độ hoạt hóa tế bào T (Honda *và cộng sự,* (2014) *Immunity (Hệ miễn dịch)* 40(2):235-47).

Các khối u đã đồng chọn lựa đường PD-1 để giảm biểu hiện chức năng tế bào T trong môi trường vi mô khối u (TME) và để tránh việc phá huỷ hệ miễn dịch. Trong TME, trong các điều kiện viêm và kháng nguyên kéo dài, các tế bào T trở nên suy yếu, hoặc hoạt động bất thường, và dần dần mất chức năng thực thi và khả năng tăng sinh của chúng. Các tế bào T bị suy yếu biểu hiện mức PD-1 cao, thường cùng với các thụ thể ức chế khác như TIM-3 hoặc LAG-3 (Pauken & Wherry (2015) *Trends in Immunology (Các xu hướng trong miễn dịch học)* 36(4): 265–276). Một trong các phối tử PD-1, PD-L1, cũng được tăng biểu hiện trong các khối u khác nhau. Biểu hiện PD-L1 xảy ra trên chính các tế bào ung thư và/hoặc các tế bào miễn dịch thâm nhiễm, bao gồm các đại thực bào liên kết với khối u, các tế bào tua, các nguyên bào sợi và các tế bào T được hoạt hóa (Chen *và cộng sự,* 2012 *Clin Cancer Res (Nghiên cứu bệnh ung thư lâm sàng)* 18(24):6580-7). Trong thiết lập này, sự gắn kết PD-1 tăng lên để hạn chế các đáp ứng của tế bào T kháng khối u và dẫn đến sự mất đi khả năng miễn dịch. Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy tần suất và mức biểu hiện PD-1 cao hơn trong các lympho bào thâm nhiễm khối u (TIL) ở nhiều khối u rắn. Quan trọng là, các TIL PD-1$^+$ đã bị suy yếu chức năng, với bằng chứng là các chức năng thực thi và tăng sinh thấp hơn (Pauken & Wherry; 2015, *Trends in Immunology (Các xu hướng trong miễn dịch học)* 36(4): 265–276). Các dữ liệu này hỗ trợ giả thuyết là PD-1 làm trung gian cho việc ức chế miễn dịch trong TME.

Sự suy yếu tế bào T trong các khối u có thể bị đảo ngược, ít nhất một phần, bằng cách ức chế đường PD-1. Các kháng thể kháng PD-1/PD-L1 đã thể hiện là làm tăng cường chức năng tế bào T và dẫn đến tăng cường miễn dịch kháng khối u ở một số mẫu mang khối u tiền

lâm sàng. Các kháng thể kháng PD-1/PD-L1 cũng đã thể hiện hỗ trợ các đáp ứng lâm sàng trong nhiều khối u rắn, với tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR) là 20-40% ở bệnh u hắc tố ác tính, 10-24% ở bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), 12-31% ở bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC), 24-52% ở bệnh ung thư bàng quang, và 20% ở bệnh ung thư đầu và cổ (Swaika *và cộng sự,* (2015) *Mol Immunol (Miễn dịch học phân tử)* 67(2 Pt A):4-17).

Sáng chế đề xuất kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nặng 1 (HCDR1), HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 82, 83, và 84, hoặc các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 82, 83 và 85.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ 1 (LCDR1), LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 86, 87 và 88.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 82, 83 và 84, và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 86, 87 và 88.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 82, 83 và 85, và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 86, 87 và 88.

Các SỐ ID TRÌNH TỰ 82, 83, 84, 85, 86, 87 và 88 biểu diễn các trình tự genus của HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của các biến thể trưởng thành ái lực của các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 có các trình tự của HCDR1, HCDR2, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 đồng dạng, và hai nhóm trình tự của HCDR3 đồng dạng. Các kháng thể bên trong genus liên kết với PD-1 với K_D nhỏ hơn khoảng $1x10^{-7}$ M, như nhỏ hơn khoảng $1x10^{-8}$ M, ví dụ nhỏ hơn khoảng $1x10^{-9}$ M, hoặc ví dụ nhỏ hơn khoảng $1x10^{-10}$ M. Các ví dụ về các kháng thể này là các kháng thể có các trình tự axit amin của HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của các kháng thể PD1B114, PD1B149, PD1B160, PD1B162, PD1B164, PD1B11, PD1B183, PD1B184, PD1B185, PD1B187, PD1B71, PD1B177, PD1B70, PD1B175, PD1B194, PD1B195, PD1B196, PD1B197, PD1B198, PD1B199, PD1B200, PD1B201 và PD1B244 như được mô tả trong bản mô tả này.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 82

$X_1YX_2IX_3$,

trong đó

X_1 là S hoặc D;

X_2 là V hoặc A; và

X_3 là H hoặc S;

SỐ ID TRÌNH TỰ: 83

$GIIPIX_4X_5TANYAQKFQG$,

trong đó

X_4 là Y hoặc F; và

X_5 là G hoặc D;

SỐ ID TRÌNH TỰ: 84

$PGLAAAYDTGX_6LDY$,

trong đó

X_6 là N hoặc S.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 85

$GX_7X_8X_9X_{10}TGX_{11}LDY$,

trong đó

X_7 là T hoặc Y;

X_8 là L hoặc V;

X_9 là D hoặc P;

X_{10} là R hoặc A; và

X_{11} là H hoặc M.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 86

$RASQSVX_{12}X_{13}YLA$,

trong đó

X_{12} là S, R hoặc D; và

X_{13} là S hoặc N.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 87

$DASX_{14}RAT$,

trong đó

X_{14} là N, D, Y, S hoặc T;

SỐ ID TRÌNH TỰ: 88

$QQRX_{15}X_{16}WPLT$,

trong đó

X_{15} là S, N, G, E, D, W hoặc A; và

X_{16} là N, Y, E hoặc A.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1, hoặc phần gắn kháng nguyên của nó, có một, hai, ba, bốn hoặc năm đặc tính trong số các đặc tính sau:

a) tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo cơ chế phụ thuộc liều, trong đó sự hoạt hóa được đo bằng cách sử dụng xét nghiệm kháng nguyên vi rút cytomegalo (xét nghiệm CMV) như được mô tả trong Ví dụ 1;

b) liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C;

c) liên kết với PD-1 người bằng K_D nhỏ hơn khoảng 1 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C;

d) liên kết với PD-1 khỉ bằng K_D nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C, hoặc

e) liên kết với PD-1 khỉ bằng K_D nhỏ hơn khoảng 1 nM,
trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Ví dụ về các kháng thể này là các kháng thể PD-1 PD1B114, PD1B149, PD1B160, PD1B162, PD1B164, PD1B11, PD1B183, PD1B184, PD1B185, PD1B187, PD1B71, PD1B177, PD1B70, PD1B175, PD1B194, PD1B195, PD1B196, PD1B197, PD1B198, PD1B199, PD1B200, PD1B201 và PD1B244 như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1, hoặc phần gắn kháng nguyên của nó, tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo cơ chế phụ thuộc liều, trong đó sự hoạt hóa được đo bằng cách

sử dụng xét nghiệm kháng nguyên vi rút cytomegalo (xét nghiệm CMV) như được mô tả trong Ví dụ 1, và liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1, hoặc phần gắn kháng nguyên của nó, tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo cơ chế phụ thuộc liều, trong đó sự hoạt hóa được đo bằng cách sử dụng xét nghiệm kháng nguyên vi rút cytomegalo (xét nghiệm CMV) như được mô tả trong Ví dụ 1, và liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 10 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1, hoặc phần gắn kháng nguyên của nó, tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo cơ chế phụ thuộc liều, trong đó sự hoạt hóa được đo bằng cách sử dụng xét nghiệm kháng nguyên vi rút cytomegalo (xét nghiệm CMV) như được mô tả trong Ví dụ 1, và liên kết với PD-1 khỉ bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1, hoặc phần gắn kháng nguyên của nó, tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo cơ chế phụ thuộc liều, trong đó sự hoạt hóa được đo bằng cách sử dụng xét nghiệm kháng nguyên vi rút cytomegalo (xét nghiệm CMV) như được mô tả trong Ví dụ 1, và liên kết với PD-1 khỉ bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 10 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Có thể đánh giá sự hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên bằng cách đo sự gia tăng trong tăng sinh tế bào T trong xét nghiệm phản ứng lympho bào hỗn hợp (MLR), sự tăng tiết interferon-γ (IFN-γ) trong xét nghiệm MLR, sự tăng tiết TNF-α trong xét nghiệm MLR, sự tăng tiết IFN-γ trong xét nghiệm kháng nguyên vi rút cytomegalo (xét nghiệm CMV) hoặc sự tăng tiết TNF-α trong xét nghiệm CMV bằng các quy trình đã biết và các quy trình được mô tả trong Ví dụ 1. Các kháng thể theo sáng chế tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên trong đó kháng thể theo sáng chế làm tăng chức năng của tế bào T đo được theo cơ chế phụ thuộc liều.

Ái lực của kháng thể đối với PD-1 người hoặc khỉ có thể được xác định qua thực nghiệm, bằng phương pháp phù hợp bất kỳ. Các phương pháp này có thể sử dụng các thiết bị đo ProteOn XPR36, Biacore 3000 hay KinExA, ELISA hoặc các xét nghiệm liên kết

tương tự được những người có trình độ trong lĩnh vực biết tới. Ái lực đo được của tương tác giữa kháng thể cụ thể/PD-1 có thể khác nhau nếu đo trong các điều kiện khác nhau (ví dụ, nồng độ mol, độ pH). Do đó, các số đo ái lực và các thông số liên kết khác (ví dụ K_D, K_{on}, K_{off}) thường là được đo trong các điều kiện tiêu chuẩn và dung dịch đệm tiêu chuẩn, như dung dịch đệm được mô tả trong tài liệu này. Người có trình độ trong ngành sẽ chấp nhận sai số nội tại đối với các số đo ái lực, ví dụ, sử dụng Biacore 3000 hoặc ProteOn (được đo theo độ lệch tiêu chuẩn, SD), thông thường có thể nằm trong khoảng 5-33% đối với các số đo nằm trong giới hạn phát hiện thông thường. Do đó, thuật ngữ "khoảng" trong ngữ cảnh có K_D phản ánh mức chênh lệch tiêu chuẩn thông thường trong xét nghiệm. Ví dụ, SD thông thường đối với K_D bằng $1x10^{-9}$ M lên tới $\pm 0,33x10^{-9}$ M.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 trong vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 hoặc 48, trong đó HCDR1, HCDR2 và HCDR3 được định nghĩa theo Kabat, Chothia, hoặc IMGT.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó của sáng chế bao gồm LCDR1, LCDR2 và LCDR3 trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61 hoặc 62, trong đó LCDR1, LCDR2 và LCDR được định nghĩa theo Kabat, Chothia, hoặc IMGT.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó của sáng chế bao gồm

HCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 10, 11 hoặc 12;

HCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 13, 14 hoặc 15; và

HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 16, 17, 18 hoặc 19.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó của sáng chế bao gồm

LCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 20, 21, 22, 23, 24 hoặc 25;

LCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 26, 27, 28, 29 hoặc 30; và

LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 hoặc 40.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó của sáng chế bao gồm

HCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 10, 11 hoặc 12;

HCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 13, 14 hoặc 15;

HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 16, 17, 18 hoặc 19;

LCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 20, 21, 22, 23, 24 hoặc 25;

LCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 26, 27, 28, 29 hoặc 30; và

LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 hoặc 40.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó của sáng chế bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 có

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13 và 16;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14 và 16;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13 và 17;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13 và 18;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15 và 18;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13 và 19;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14 và 17; hoặc

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 12, 13 và 19.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó của sáng chế bao gồm LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 20, 26 và 31;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 21, 26 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 22, 27 và 33;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 22, 26 và 34;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 23, 28 và 35;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 20, 26 và 36;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 21, 27 và 37;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 23, 26 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 22, 26 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 24, 26 và 38;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 20, 29 và 39;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 20, 30 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 25, 26 và 40; hoặc

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 24, 26 và 32.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 26 và 32.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100 nM, tùy chọn nhỏ hơn khoảng 10 nM, ví dụ nhỏ hơn khoảng 1 nM như nhỏ hơn khoảng 500 pM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó liên kết với PD-1 khỉ bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100 nM, tùy chọn nhỏ hơn khoảng 10 nM, ví dụ nhỏ hơn khoảng 1 nM như nhỏ hơn khoảng 500 pM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

Theo một số phương án, VH và VL được mã hóa bởi các trình tự polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 196 và 197.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể (isotype) IgG4, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4/κ, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56 và là lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56 và là lớp kháng thể IgG4/κ, bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng (HC) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 72 và chuỗi nhẹ (LC) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 73.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2/κ, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56 và là lớp kháng thể IgG2/κ, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56 và là lớp kháng thể IgG2/κ, bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị u hắc tố ác tính.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư phổi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh NSCLC có vảy.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh NSCLC không có vảy.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tuyến phổi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị u trung biểu mô.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô mũi họng (NPC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư đại trực tràng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư dạ dày.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư buồng trứng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư bao tử.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư gan.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tuỵ.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến giáp.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy của đầu và cổ.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô của thực quản hoặc đường tiêu hóa.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư vú.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư vòi trứng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư não.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư niệu đạo.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị lạc nội mạc tử cung.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư cổ tử cung.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị tổn thương di căn của ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh lý huyết học ác tính.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 145 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với chất ức chế FGFR.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với vắc xin.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với GITR (SỐ ID TRÌNH TỰ: 271).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với CD137 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 281).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với OX-40 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 279).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 66, 67, 68, 69, 70 và 71.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65.

Theo một số phương án, VH và VL được mã hóa bởi các trình tự polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 198 và 199.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 63 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100 nM, tùy chọn nhỏ hơn khoảng 10 nM, ví dụ nhỏ hơn khoảng 1 nM như nhỏ hơn khoảng 100 pM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4/κ, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65 và là lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65 và là lớp kháng thể IgG4κ, bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 74 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2/κ, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65 và là lớp kháng thể IgG2/κ, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65 và là lớp kháng thể IgG2/κ, bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị u hắc tố ác tính.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư phổi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh NSCLC có vảy.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh NSCLC không có vảy.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tuyến phổi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị u trung biểu mô.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô mũi họng (NPC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư đại trực tràng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư dạ dày.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư buồng trứng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư bao tử.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư gan.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tuỵ.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến giáp.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy của đầu và cổ.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô của thực quản hoặc đường tiêu hóa.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư vú.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư vòi trứng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư não.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư niệu đạo.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị lạc nội mạc tử cung.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư cổ tử cung.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị tổn thương di căn của ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh lý huyết học ác tính.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 145 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với chất ức chế FGFR.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với vắc xin.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với GITR (SỐ ID TRÌNH TỰ: 271).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với CD137 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 281).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với OX-40 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 279).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 12, 13, 19, 24, 26 và 38.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 58.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 20, 30 và 32.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 60.

Theo một số phương án, VH và VL được mã hóa bởi các trình tự polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 202 và 203.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 76 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 77.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 16, 20, 26 và 31.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 212 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 213.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 16, 21, 26 và 32.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 214 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 215.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 16, 22, 27 và 33.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 51.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 216 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 217.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 16, 22, 26 và 34.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 218 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 219.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 16, 23, 28 và 35.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 220 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 221.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 20, 26 và 31.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 20, 26 và 36.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 54.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 222 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 223.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 21, 26 và 32.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 224 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 225.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 21, 27 và 37.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 55.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 226 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 227.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 23, 26 và 32.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 22, 26 và 32.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 57.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 228 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 229.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 18, 20, 26 và 31.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 44 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 20, 26 và 31.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 19, 20, 26 và 31.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 46 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 12, 13, 19, 20, 26 và 31.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 28 và 35.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 22, 26 và 34.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 12, 13, 19, 20, 29 và 39.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 59.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 25, 26 và 40.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 61.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 24, 26 và 32.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 62.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63 hoặc 64.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 hoặc 65.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63 hoặc 64, và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 hoặc 65.

Trình tự của VH, VL, HCDR và LCDR của các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 ví dụ của sáng chế được trình bày trong Bảng 2.

Mặc dù các phương án minh họa trong các Ví dụ sáng chế bao gồm các cặp vùng biến đổi, một từ chuỗi nặng và một từ chuỗi nhẹ, người có trình độ trong ngành sẽ nhận thấy các phương án thay thế có thể bao gồm chỉ riêng vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ. Vùng biến đổi đơn có thể được sử dụng để sàng lọc các miền biến đổi có khả năng tạo thành mảnh gắn kháng nguyên đặc hiệu hai miền có khả năng, ví dụ, liên kết với PD-1 người. Có thể thực hiện được sàng lọc bằng phương pháp sàng lọc với kỹ thuật biểu hiện trên thực khuẩn, sử dụng, ví dụ, phương pháp tiếp cận tổ hợp đối ngẫu phân cấp công bố trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1992/01047. Trong phương pháp này, từng cụm dòng tế bào chứa dòng tế bào chuỗi VH hoặc VL được sử dụng để truyền toàn bộ thư viện dòng tế bào mã hóa chuỗi kia (VL hoặc VH) và miền liên kết kháng nguyên đặc hiệu hai chuỗi được tạo thành được chọn theo kỹ thuật biểu hiện trên thực khuẩn bằng các phương pháp đã biết và các phương pháp được mô tả trong bản

mô tả này. Do đó, các chuỗi polypeptit VH và VL riêng biệt rất hữu ích trong nhận diện các kháng thể bổ sung liên kết đặc hiệu với PD-1 người bằng cách sử dụng các phương pháp được công bố trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1992/01047.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 là kháng thể đa hiệu.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 là kháng thể đặc hiệu đôi.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng đặc hiệu đôi liên kết đặc hiệu với PD-1 liên kết với PD-L1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 5), PD-L2 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 8), LAG-3 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 293), TIM-3 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 138), CEACAM-1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 296), CEACAM-5 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 307), OX-40 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 279), GITR (SỐ ID TRÌNH TỰ: 271), CD27 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 280), VISTA (SỐ ID TRÌNH TỰ: 286), CD137 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 281), TIGIT (SỐ ID TRÌNH TỰ: 301), hoặc CTLA-4 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 292). Có thể tạo các kháng thể đặc hiệu đôi và đa hiệu bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Bảng 2.

Kháng thể	SỐ ID TRÌNH TỰ:							
	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VH	VL
PD1B114	10	13	16	20	26	31	41	49
PD1B149	10	13	16	21	26	32	41	50
PD1B160	10	14	16	22	27	33	42	51
PD1B162	10	14	16	22	26	34	42	52
PD1B164	10	14	16	23	28	35	42	53
PD1B11	10	13	17	20	26	31	43	49
PD1B183	10	13	17	20	26	36	43	54
PD1B184	10	13	17	21	26	32	43	50
PD1B185	10	13	17	21	27	37	43	55
PD1B187	10	13	17	23	26	32	43	56
PD1B192	10	13	17	22	26	32	43	57
PD1B71	10	13	18	20	26	31	44	49
PD1B177	11	15	18	20	26	31	45	49
PD1B70	10	13	19	20	26	31	46	49

PD1B175	12	13	19	20	26	31	47	49
PD1B194	10	14	17	23	28	35	48	53
PD1B195	10	14	17	22	26	34	48	52
PD1B196	10	14	17	23	26	32	48	56
PD1B197	12	13	19	24	26	38	47	58
PD1B198	12	13	19	20	29	39	47	59
PD1B199	11	15	18	20	30	32	45	60
PD1B200	11	15	18	25	26	40	45	61
PD1B201	11	15	18	24	26	32	45	62
PD1B131	66	67	68	69	70	71	63	65
PD1B132	66	67	68	69	70	71	64	65

Các kháng thể tương đồng

Các biến thể của kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó của sáng chế bao gồm các trình tự axit amin của VH, VL hoặc VH và VL được trình bày trong Bảng 2, Bảng 21 và Bảng 22 đều thuộc phạm vi của sáng chế. Ví dụ, các biến thể có thể bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin trong VH và/hoặc VL miễn là các kháng thể tương đồng giữ lại hoặc cải thiện các đặc tính chức năng so với các kháng thể mẹ. Trong một số phương án, sự đồng nhất trình tự có thể vào khoảng 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với trình tự axit amin của VH hoặc VL của sáng chế. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ của biến thể so với kháng thể mẹ không nằm trong các CDR của biến thể.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63 hoặc 64, tùy chọn VH có một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 hoặc 65, tùy chọn VL có một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó, bao gồm

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 51;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 54;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 55;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 57;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 44 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 46 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 58;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 59;
VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 60;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 61;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 62; hoặc

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 63 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 64 hoặc 65. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VL có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 hoặc 65. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63 hoặc 64 và VL có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 hoặc 65. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL có các trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL có các trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64

và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL có các trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ

lần lượt là 41 và 49;

lần lượt là 41 và 50;

lần lượt là 42 và 51;

lần lượt là 42 và 52;

lần lượt là 42 và 53;

lần lượt là 43 và 49;

lần lượt là 43 và 54;

lần lượt là 43 và 50;

lần lượt là 43 và 55;

lần lượt là 43 và 56;

lần lượt là 43 và 57;

lần lượt là 44 và 49;

lần lượt là 45 và 49;

lần lượt là 46 và 49;

lần lượt là 47 và 49;

lần lượt là 48 và 53;

lần lượt là 48 và 52;

lần lượt là 47 và 58;

lần lượt là 47 và 59;

lần lượt là 45 và 60;

lần lượt là 45 và 61;

lần lượt là 45 và 62; hoặc

lần lượt là 63 và 65. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Các kháng thể đối kháng tương đồng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó của sáng chế có một, hai, ba, bốn hoặc năm đặc tính trong số các đặc tính sau:

a) tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo cơ chế phụ thuộc liều, trong đó sự hoạt hóa được đo bằng cách sử dụng xét nghiệm kháng nguyên vi rút cytomegalo (xét nghiệm CMV) như được mô tả trong Ví dụ 1;

b) liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C;

c) liên kết với PD-1 người bằng K_D nhỏ hơn khoảng 1 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C;

d) liên kết với PD-1 khỉ có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3 bằng K_D nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C; hoặc

e) liên kết với PD-1 khỉ có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3 bằng K_D nhỏ hơn khoảng 1 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Theo một số phương án, kháng thể tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo cơ chế phụ thuộc liều, trong đó sự hoạt hóa được đo bằng cách sử dụng xét nghiệm kháng nguyên vi rút cytomegalo (xét nghiệm CMV) như được mô tả trong Ví dụ 1, và liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Theo một số phương án, kháng thể tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo cơ chế phụ thuộc liều, trong đó sự hoạt hóa được đo bằng cách sử dụng xét nghiệm kháng nguyên vi rút cytomegalo (xét nghiệm CMV) như được mô tả trong Ví dụ 1, và liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 10 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự là hàm của số lượng vị trí đồng nhất của các trình tự (tức là % đồng nhất = số lượng vị trí đồng nhất/tổng số các vị trí x 100), có tính đến số khoảng trống và chiều dài của mỗi khoảng trống, các khoảng trống cần được đưa vào để có sự bắt cặp tối ưu giữa hai trình tự.

Phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự axit amin có thể được xác định bằng cách sử dụng thuật toán của E. Meyers và W. Miller (*Comput Appl Biosci (Ứng dụng điện toán vào khoa học sinh học)* 4:11-17 (1988)) được hợp nhất vào chương trình ALIGN (phiên bản 2.0), sử dụng bảng trọng số đơn phân PAM120, điểm phạt chiều dài khoảng trống bằng 12 và điểm phạt khoảng trống bằng 4. Ngoài ra, phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự axit amin có thể được xác định bằng cách sử dụng thuật toán Needleman và Wunsch (*J Mol Biol (Tạp chí Sinh học phân tử)* 48:444-453 (1970)) đã được hợp nhất vào chương trình GAP trong gói phần mềm GCG (có tại

http://_www_gcg_com), sử dụng ma trận Blossum 62 hoặc ma trận PAM250, và trọng số khoảng trống 16, 14, 12, 10, 8, 6, hoặc 4 và trọng số chiều dài 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6.

Các kháng thể có điều hòa bảo thủ

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH bao gồm các trình tự HCDR1, HCDR2 và HCDR3 và VL bao gồm các trình tự LCDR1, LCDR2 và LCDR3, trong đó một hoặc nhiều trình tự CDR bao gồm các trình tự axit amin đặc hiệu trên cơ sở các kháng thể được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, các kháng thể được trình bày trong Bảng 2, Bảng 21 và Bảng 22, hoặc các điều hòa bảo thủ của chúng, và trong đó các kháng thể giữ lại được các đặc tính chức năng mong muốn của kháng thể đối kháng mẹ liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế.

Các kháng thể có điều hòa bảo thủ có một, hai, ba, bốn hoặc năm đặc tính trong số các đặc tính sau:

a) tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo cơ chế phụ thuộc liều, trong đó sự hoạt hóa được đo bằng cách sử dụng xét nghiệm kháng nguyên vi rút cytomegalo (xét nghiệm CMV) như được mô tả trong Ví dụ 1;
b) liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C;
c) liên kết với PD-1 người bằng K_D nhỏ hơn khoảng 1 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C;
d) liên kết với PD-1 khỉ có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3 bằng K_D nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C; hoặc
e) liên kết với PD-1 khỉ có SỐ ID TRÌNH TỰ: 3 bằng KD nhỏ hơn khoảng 1 nM, trong đó KD được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Theo một số phương án, kháng thể tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo cơ chế phụ thuộc liều, trong đó sự hoạt hóa được đo bằng cách sử dụng xét nghiệm kháng nguyên vi rút cytomegalo (xét nghiệm CMV) như được mô tả trong Ví dụ 1, và liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Theo một số phương án, kháng thể tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo cơ chế phụ thuộc liều, trong đó sự hoạt hóa được đo bằng cách sử dụng xét nghiệm kháng nguyên vi rút cytomegalo (xét nghiệm CMV) như được mô tả

trong Ví dụ 1, và liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 10 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 26 và 32, và các điều hòa bảo thủ của chúng.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 66, 67, 68, 69, 70 và 71, và các điều hòa bảo thủ của chúng.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có:

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 16, 20, 26 và 31;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 16, 21, 26 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 16, 22, 27 và 33;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 16, 22, 26 và 34;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 16, 23, 28 và 35;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 20, 26 và 31;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 20, 26 và 36;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 21, 26 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 21, 27 và 37;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 23, 26 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 22, 26 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 18, 20, 26 và 31;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 20, 26 và 31;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 19, 20, 26 và 31;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 12, 13, 19, 20, 26 và 31;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 28 và 35;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 22, 26 và 34;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 12, 13, 19, 24, 26 và 38;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 12, 13, 19, 20, 29 và 39;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 20, 30 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 25, 26 và 40;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 24, 26 và 32, và các điều hòa bảo thủ của chúng.

"Điều hòa bảo thủ" chỉ các biến đổi axit amin không ảnh hưởng hoặc làm thay đổi đáng kể các đặc trưng liên kết của kháng thể chứa trình tự axit amin. Điều hòa bảo thủ bao gồm các thay thế, bổ sung hoặc làm mất axit amin. Thay thế bảo thủ là những thay thế trong đó axit amin được thay thế bằng đơn phân axit amin có mạch bên tương tự. Các họ đơn phân axit amin có mạch bên tương tự được xác định rõ và bao gồm các axit amin có mạch bên mang tính axit (ví dụ, axit aspartic, axit glutamic), mạch bên có tính bazơ (ví dụ, lysin, arginin, histiđin), mạch bên không phân cực (ví dụ, alanin, valin, leuxin, isoleuxin, prolin, phenylalanin, methionin), mạch bên phân cực không tích điện (ví dụ, glyxin, asparagin, glutamin, xystein, serin, threonin, tyrosin, tryptophan), mạch bên thơm (ví dụ, phenylalanin, tryptophan, histiđin, tyrosin), mạch bên béo (ví dụ, glyxin, alanin, valin, leuxin, isoleuxin, serin, threonin), amit (ví dụ, asparagin, glutamin), mạch bên nhánh beta (ví dụ, threonin, valin, isoleuxin) và mạch bên chứa lưu huỳnh (xystein, methionin). Ngoài ra, đơn phân tự nhiên bất kỳ trong polypeptit có thể được thay thế bằng alanin, như đã từng được mô tả về gây đột biến quét alanin (MacLennan *và cộng sự*, Acta Physiol. Scand. Suppl. 643:55-67, 1998; Sasaki *và cộng sự* (1998) Adv. Biophys. (Tiến bộ trong vật lý sinh học) 35:1-24, 1998). Có thể thực hiện thay thế axit amin cho các kháng thể theo sáng chế bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng phương pháp gây đột biến PCR (Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 4,683,195). Hoặc, có thể tạo các thư viện biến thể bằng các phương pháp đã biết, ví dụ bằng cách sử dụng các côđon ngẫu nhiên (NNK) hoặc côđon không ngẫu nhiên, ví dụ côđon DVK, côđon này mã hóa 11 axit amin (Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, Lys, Asn, Arg, Ser, Tyr, Trp). Các biến thể kháng thể tạo thành có thể được thử nghiệm các đặc điểm của chúng bằng các xét nghiệm được mô tả trong tài liệu này.

Các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3

Miền globulin miễn dịch tế bào T và miền nhầy 3 (TIM-3, còn được gọi là thụ thể tế bào vi rút viêm gan A 2 (HAVCR2)) là thụ thể điểm kiểm soát miễn dịch đồng ức chế đã được dự kiến để điều hòa tiêu cực cả các đáp ứng miễn dịch thích ứng và bẩm sinh. TIM-3 được biểu hiện trên các tập con tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$ đặc hiệu và các chức năng để hạn chế khoảng thời gian và biên độ của các phản ứng của tế bào T.

Nhiều dòng hỗ trợ rõ rệt vai trò ức chế của TIM-3 trong điều hòa các đáp ứng tế bào T. Chuột bị thiếu Tim-3 biểu hiện các sai sót trong cảm ứng cả dung nạp đặc hiệu kháng nguyên và dung nạp cấy ghép, nhất quán với việc TIM-3 ức chế các tế bào T thực thi trong các đáp ứng miễn dịch bình thường (Sabatos *và cộng sự,* (2003) *Nat Immunol* 4(11):1102-1110, Sanchez-Fueyo *và cộng sự,* (2003) *Nat Immunol* 4(11):1093-1101). Các kháng thể kháng TIM-3 làm nặng thêm bệnh viêm não tủy tự miễn trong phòng thí nghiệm (EAE) ở các mẫu động vật (Monney *và cộng sự,* (2002) *Nature* 415(6871):536-541). TIM-3 đã thể hiện là yếu tố thúc đẩy trọng yếu dẫn đến tình trạng suy yếu hoặc bất thường của tế bào T trong bệnh truyền nhiễm mạn tính và bệnh ung thư (Sakuishi, K. và A. C. Anderson (2014). Tim-3 Regulation of Cancer Immunity (Điều hòa Tim-3 cho liệu pháp miễn dịch điều trị bệnh ung thư). Tumor-Induced Immune Suppression (Ức chế miễn dịch cảm ứng bởi khối u). D. I. Gabrilovich và A. A. Hurwitz, Springer New York: 239-261).

Việc ức chế TIM-3 đã cho thấy là khôi phục lại được hoạt tính trong các tế bào thực thi, như tiết cytokin và tăng sinh. Trong các quần thể tế bào bị suy yếu do vi rút, ví dụ, các tế bào bị nhiễm HCV, các tế bào biểu hiện TIM-3 (các tế bào TIM-3$^+$) biểu hiện TNF-α và IFN-γ cytokin ít hơn so với các tế bào âm tính với TIM-3 trong cả hai quần thể tế bào thực thi là các tế bào T CD4$^+$ và CD8$^+$ (Golden-Mason *và cộng sự,* (2009) *J Virol (Tạp chí vi rút học)* 83:9122). Sự ức chế TIM-3 đã khôi phục lại sự tăng sinh ở các tế bào T CD8$^+$ từ bệnh nhân HIV, hoặc ở các tế bào lại bị suy yếu do vi rút (Jones *và cộng sự,* (2008) *J Exp Med (Tạp chí y học thực nghiệm)* 205:2763), hoặc sự tăng sinh và sự tiết IFN-γ và/hoặc TNF-α ở các tế bào T đặc hiệu NY-ESO-1 từ PBMC của các bệnh nhân bị di căn (Fourcade *và cộng sự, (*2010) *J Exp Med (Tạp chí y học thực nghiệm)* 207:2175). Các tế bào T TIM-3$^+$ đã được phát hiện là tập trung ở các khối u, và đóng góp vào môi trường khối u ức chế miễn dịch (Sakuishi *và cộng sự,* (2013) *Oncoimmunology (Miễn dịch học điều trị u bướu),* 2:e23849).

Sự ức chế TIM-3 (một phần ức chế riêng và ức chế kết hợp cộng tính hoặc đồng vận với ức chế đường PD-1) đã cho thấy hiệu lực kháng khối u ở một số mẫu bị ung thư tiền lâm sàng, bao gồm ung thư biểu mô kết tràng CT26 (Sakuishi *và cộng sự,* (2010) *J Exp Med (Tạp chí y học thực nghiệm)* 207(10):2187-94), ung thư mô liên kết WT3 và ung thư biểu mô tuyến tiền liệt TRAMP-C1 (Ngiow *và cộng sự,* (2011) *Cancer Res (Nghiên cứu ung thư)* 71(10):3540-3551).

Cơ chế mà qua đó TIM-3 ức chế các đáp ứng tế bào T vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ. Đuôi tương bào của TIM-3 chứa nhiều đơn phân tyrosin (Ferris *và cộng sự,* (2014) *J Immunol*

(Tạp chí miễn dịch học) 193(4): 1525-1530) nhưng thiếu các mô-tip phát tín hiệu ức chế như ITIM hoặc ITSM có trong đuôi nội bào PD-1. Các kinaza tyrosin họ Src là Fyn và Lck đã cho thấy là liên kết với TIM-3, mặc dù kết quả chính xác của các tương tác này cần phải được xác nhận *trong cơ thể sống*. Hai mô hình đối nhau được dự kiến về phương thức TIM-3 điều hòa việc phát tín hiệu tế bào T. Một mặt, TIM-3 được giả thiết là điều hòa tiêu cực việc phát tín hiệu TCR bằng cách tuyển mộ phosphataza cho xinap miễn dịch, và loại bỏ phospho Lck (Clayton, *và cộng sự,* (2014) *J Immunol (Tạp chí miễn dịch học)* 192(2):782-791). Mặt khác, TIM-3 cũng được dự kiến là làm tăng cường sự phát tín hiệu TCR và thúc đẩy ngược các tế bào T về trạng thái bị suy yếu hơn, bằng cách làm tăng hoạt hóa hoạt tính NFAT và phát tín hiệu NFκB.

Ngoài biểu hiện trên các tế bào T thực thi, TIM-3 còn được biểu hiện trên các tế bào T điều hòa (T-reg) và đã cho thấy là tạo được dấu ấn tập con T-reg ức chế trong các khối u. Các phân tích sử dụng cả tế bào người sơ cấp và các mẫu tiền lâm sàng của chuột đã cho thấy các T-reg TIM-3^+ có hiệu quả hơn trong ức chế các đáp ứng tế bào T của tế bào T trợ giúp 1 (Th1) và tế bào T trợ giúp 17 (Th17) so với các T-reg TIM-3^- (Gautron *và cộng sự,* (2014) *Eur J Immunol (Tạp chí miễn dịch học châu Âu)*44(9): 2703-2711; Sakuishi *và cộng sự,* (2013) *Oncoimmunology (Miễn dịch học điều trị u bướu),* 2:e23849). Do TIM-3 được biểu hiện trên các Treg ức chế cao, nó có thể trực tiếp ức chế các đáp ứng tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$. Ngoài ra, các Treg TIM-3^+ biểu hiện IL-10 ở mức cao, đã được dự kiến là thúc đẩy sự suy yếu của các tế bào T thực thi trong TME dưới dạng cơ chế ức chế đáp ứng miễn dịch kháng khối u gián tiếp bổ sung (Sakuishi *và cộng sự, (2013) Oncoimmunology (Miễn dịch học điều trị u bướu),* 2:e23849).

TIM-3 được biểu hiện trên một số loại tế bào miễn dịch bẩm sinh, bao gồm các bạch cầu đơn nhân/đại thực bào, tế bào tua, và tế bào NK. Dữ liệu hiện nay nhất quán với vai trò ức chế của TIM-3 ở các loại tế bào này.

TIM-3 được biểu hiện một cách cơ định bởi các bạch cầu đơn nhân $CD14^+$ lưu hành ở các đối tượng cho khoẻ mạnh, và biểu hiện của nó trên các bạch cầu đơn nhân ngoại vi sẽ tăng lên đáng kể ở các bệnh nhân bị viêm mạn tính và ung thư (Rong *và cộng sự,* (2014) *Tissue Antigens (Kháng nguyên mô)* 83(2):76-81). Các mức TIM-3 cũng được tăng biểu hiện ở các đại thực bào thâm nhiễm các khối u ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), so với các đại thực bào từ các mô liền kề, và được dự kiến là đóng vai trò trong việc thúc đẩy sự phân cực của các đại thực bào thành kiểu hình hỗ trợ khối u M2.

Gần đây, TIM-3 được báo cáo là được biểu hiện ở các tế bào tua thâm nhiễm các khối u của chuột. Trong thiết lập này, tương tác giữa TIM-3 với HMBG1 được dự kiến là ức chế miễn dịch bẩm sinh bằng cách can thiệp sự nhận dạng và đáp ứng với axit nucleic kích thích miễn dịch (Chiba *và cộng sự,* (2012) *Immunol (Miễn dịch học)* 13(9): 832-842). TIM-3 được biểu hiện một cách cơ định trên các tế bào NK trong máu ngoại vi. Nghiên cứu gần đây cho thấy các tế bào NK từ các bệnh nhân u hắc tố ác tính tiến triển biểu hiện TIM-3 ở các mức cao trên các tế bào NK ngoại vi. Quan trọng là, các tế bào NK TIM-3^+ đã bị suy yếu về chức năng và sự ức chế kháng TIM-3 có khả năng đảo ngược lại sự suy yếu này và làm tăng cường chức năng của tế bào NK (da Silva *và cộng sự,* (2014) *Cancer Immunol Res (Nghiên cứu miễn dịch học điều trị ung thư)* 2(5): 410-422).

TIM-3 liên kết với các phối tử galectin-9 (Gal-9), phosphatiđylserin (PtdSer), HMGB1 và CEACAM-1. Lectin dạng S galectin-9 có thể ức chế chức năng tế bào thực thi Th1 liên kết với TIM-3 và cảm ứng sự chết theo chương trình cho các tế bào T biểu hiện TIM-3 ở các mẫu chuột. PtdSer thường cư trú ở phía nội bào của màng huyết tương, nhưng sẽ xoay sang phía ngoại bào trong quá trình chết theo chương trình của tế bào. PtdSer liên kết với khe được bảo toàn trong cả ba thành viên họ TIM người (TIM-1, 3, 4). Ức chế liên kết của PtdSer với TIM-3 có thể hoạt hóa đáp ứng tế bào T. Galectin-9 được tế bào ung thư tiết ra và có thể đóng góp vào quá trình làm mất sự miễn dịch kháng khối u. Alarmin của ADN là HMGB1, mà với nó TIM-3 có thể có tác dụng như là "chỗ chứa", có thể ngăn chặn tương tác HMGB1/RAGE kích thích miễn dịch bẩm sinh. CEACAM-1 có thể tương tác với TIM-3 ở cả cis dưới dạng dị đime trên tế bào T và ở trans dưới dạng phối tử. Tương tác giữa CEACAM-1 và TIM-3 có thể giúp làm trung gian ngăn chặn sự phát tín hiệu đáp ứng miễn dịch. Sự đồng ức chế TIM-3 và CEACAM-1 ở bệnh ung thư biểu mô kết tràng CT26 cho thấy hiệu lực tương tự như hiệu lực của việc đồng ức chế PD-L1 và TIM-3.

Theo đó, sự ức chế TIM-3 bằng cách sử dụng các kháng thể theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này ức chế chức năng của TIM-3 có thể cải thiện đáp ứng miễn dịch đối với nhiễm trùng và miễn dịch kháng khối u.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó, trong đó kháng thể ức chế sự liên kết của TIM-3 với galectin-9.

Việc các kháng thể theo sáng chế ức chế sự liên kết của TIM-3 với galectin-9 có thể được đánh giá bằng cách sử dụng xét nghiệm cạnh tranh ELISA. Trong xét nghiệm mẫu, 1 µg/ml Fc-

TIM-3 người tái tổ hợp được cho bám vào các lỗ trong các đĩa vi chuẩn, các lỗ được rửa và phong bế, và 10 µg/ml kháng thể thử nghiệm được thêm vào. Không rửa, 7,5 µg/ml galectin-9 được thêm vào các lỗ và được ủ trong 30 phút, sau đó 0,5 µg/ml kháng thể kháng galectin-9-biotin được thêm vào và được ủ trong 30 phút. Các đĩa được rửa và 0,5 µg/mL kháng thể đa dòng liên hợp neutravidin-HRP được thêm vào và được ủ trong 30 phút. Các đĩa được rửa và cơ chất phát quang hóa học POD được thêm vào ngay trước khi đọc tín hiệu phát quang. Các kháng thể theo sáng chế ức chế liên kết của TIM-3 với galectin-9 trong đó liên kết của galectin-9 được giảm xuống ít nhất khoảng 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 100% trong xét nghiệm mẫu được mô tả trong bản mô tả này và trong Ví dụ 1. Ví dụ về các kháng thể ức chế TIM-3 liên kết với galectin-9 là các kháng thể TM3B103, TM3B105, TM3B107, TM3B108, TM3B109, TM3B113, TM3B189, TM3B190 và TM3B196.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, trong đó sự hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên được đánh giá bằng cách đo mức tăng biểu hiện bề mặt của CD137 một cách đáng kể về mặt thống kê trên các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo các phương pháp được mô tả trong Ví dụ 14.

Sử dụng CD137 làm dấu ấn của các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên mở rộng đáp ứng với kích thích kháng nguyên CMV và cho phép phát hiện các tác dụng hoạt động của kháng thể TIM-3 đối kháng của sáng chế.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 32-47 (WGKGACPVFECGNVVL) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 261).

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 32-47 (WGKGACPVFECGNVVL) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 261) và các đơn phân 50-56 (DERDVNY) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 262).

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 90-102 (RIQIPGIMNDEKF) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 263).

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 90-102 (RIQIPGIMNDEKF) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 263) và các đơn phân 50-56 (DERDVNY) SỐ ID TRÌNH TỰ: 262.

"Nằm trong khoảng" có nghĩa là 80% các đơn phân epitope hoặc nhiều hơn mà kháng thể liên kết với chúng nằm trong các đoạn axit amin đã nêu, và nhiều nhất 20% các đơn phân epitope mà kháng thể liên kết với chúng nằm bên ngoài các đoạn axit amin đã nêu.

Epitope Tim-3 mà kháng thể liên kết với có thể được phân giải bằng cách, ví dụ, sử dụng trao đổi hyđro/đetơri (trao đổi H/D) hoặc bằng cách phân tích cấu trúc tinh thể của kháng thể phức hợp với TIM-3. Các đơn phân epitope là các đơn phân được kháng thể bảo vệ theo ít nhất 5% chênh lệch trong mức đetơri hóa thông qua trao đổi H/D hoặc là các đơn phân axit amin tiếp xúc bề mặt được xác định liên kết với kháng thể trong cấu trúc tinh thể của phức hợp giữa kháng thể và TIM-3. Trong cấu trúc tinh thể của phức hợp giữa kháng thể và TIM-3, các đơn phân epitope là các đơn phân TIM-3 nằm trong khoảng cách 4 Å hoặc gần hơn tính từ đơn phân CDR kháng thể bất kỳ.

Trong xét nghiệm trao đổi H/D, protein TIM-3 được ủ có hoặc không có kháng thể trong nước được đetơri hóa trong các khoảng thời gian được xác định trước, dẫn đến việc hợp nhất đetơri tại các nguyên tử hyđro có thể trao đổi mà không được kháng thể bảo vệ, sau đó là sự thủy phân proteaza đối với protein và phân tích các đoạn peptit sử dụng LC-MS. Trong xét nghiệm ví dụ, 5 µL kháng thể thử nghiệm (10 µg) hoặc 5 µL phức hợp của TIM-3 và kháng thể thử nghiệm (lần lượt là 10 và 7,35 µg) được ủ với 120 µL dung dịch đệm gắn nhãn đetơri oxit (phosphat 50 mM, natri clorua 100 mM ở độ pH 7,4) trong 0 giây, 60 giây, 300 giây, 1800 giây, 7200 giây, và 14400 giây. Sự trao đổi đetơri bị dập tắt bằng cách thêm 63 µL guaniđin hyđroclorua 5M và độ pH cuối là 2,5. Mẫu bị dập tắt được thủy phân bằng pepsin/proteaza loại XIII trên cột và phân tích LC-MS. Để thủy phân bằng pepsin/proteaza loại XIII, 5 µg mẫu trong 125 µL dung dịch đệm đối chứng (phosphat 50 mM, natri clorua 100 mM ở độ pH 7,4) được làm biến chất bằng cách thêm 63 µL guaniđin hyđroclorua 5M (pH cuối là 2,5) và ủ hỗn hợp trong 3 phút. Sau đó, hỗn hợp được thủy phân bằng pepsin/proteaza loại XIII trên cột và các peptit tạo thành được phân tích bằng cách sử dụng hệ thống UPLC-MS bao gồm Waters Acquity UPLC liên kết với phổ kế

Q Exactive™ Hybrid Quadrupole-Orbitrap Mass Spectrometer (Thermo). Các dữ liệu MS thô được xử lý bằng HDX WorkBench, phần mềm để phân tích dữ liệu MS của sự trao đổi H/D. Các mức đetơri được tính bằng cách sử dụng sai phân khối lượng trung bình giữa peptit đetơri hóa và dạng tự nhiên của nó (t_0). Thực hiện nhận dạng peptit bằng cách tìm kiếm dữ liệu MS/MS đối với trình tự TIM-3 bằng Mascot. Dung sai khối lượng cho tiền chất và các ion sản phẩm lần lượt là 20 ppm và 0,05 Da.

Để sử dụng tinh thể học tia X, TIM-3 và kháng thể thử nghiệm được biểu hiện và tinh chế bằng các quy trình tiêu chuẩn. Phức hợp TIM-3/kháng thể thử nghiệm được ủ qua đêm ở 4°C, được cô đặc, và được tách ra khỏi các loại không được tạo phức bằng phép sắc ký theo loại kích cỡ. Phức hợp được tinh thể hóa bằng phương pháp khuếch tán hơi nước từ các dung dịch thử nghiệm đã biết khác nhau, ví dụ các dung dịch chứa PEG3350, amoni xitrat và axit 2-(N-Morpholino)etanesulfonic (MES).

Kháng thể liên kết bên trong khoảng gồm các đơn phân Tim-3 32-47 (WGKGACPVFECGNVVL) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 261), 90-102 (RIQIPGIMNDEKF) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 263) và/hoặc 50-56 (DERDVNY) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 262) có thể được tạo bằng cách phân lập các kháng thể liên kết với TIM-3 sử dụng các thư viện biểu hiện trên thực khuẩn, chọn các kháng thể cạnh tranh với kháng thể tham chiếu TM3B105 (VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156 hoặc TM3B291 (VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173) để liên kết 100% với TIM-3, và xác nhận epitope của các kháng thể được tạo bằng cách phân giải cấu trúc tinh thể của phức hợp kháng thể/TIM-3. Hoặc, chuột nhắt, chuột hoặc thỏ có thể được tạo miễn dịch bằng cách sử dụng các peptit bao gồm các đơn phân 32-47, 90-102 và/hoặc 50-56 của TIM-3 và các kháng thể tạo thành có thể được đánh giá về liên kết của chúng bên trong vùng được nêu.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nặng 1 (HCDR1), HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 164, 165 và 166.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ 1 (LCDR1), LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 167, 168 và 169.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần

lượt là 164, 165 và 166, và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 167, 168 và 169.

Các SỐ ID TRÌNH TỰ 164, 165, 166, 167, 168 và 169 biểu diễn các trình tự genus của HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 của các chất đối kháng TIM-3 có nguồn gốc từ thư viện biểu hiện trên thực khuẩn. Các trình tự genus được tạo dựa trên các mô hình cấu trúc tạo nên các bắt cặp trình tự được trình bày trong Hình 13, Hình 14, Hình 15, Hình 16, Hình 17 và Hình 18 và được tổng hợp tại đây.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 164

$X_{17}YX_{18}MX_{19}$,

trong đó

X_{17} là N, S, G hoặc D;

X_{18} là W hoặc A; và

X_{19} là S hoặc H.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 165

$X_{20}IX_{21}X_{22}SGGSX_{23}YYADSVKG$,

trong đó

X_{20} là A hoặc V;

X_{21} là S hoặc K;

X_{22} là G hoặc Y; và

X_{23} là T hoặc K.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 166

$X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}DY$,

trong đó

X_{24} là D, S, N, G hoặc E;

X_{25} là H, P, E, T hoặc L;

X_{26} là W, E, N hoặc bị mất;

X_{27} là D, P hoặc bị mất;

X_{28} là P, Y, D hoặc bị mất;

X_{29} là N, A, D, G hoặc bị mất;

X_{30} là F, P, R, W hoặc V; và

X_{31} là L hoặc F.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 167

$X_{32}X_{33}SQSVX_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}LA$,

trong đó

X_{32} là R hoặc K;

X_{33} là A hoặc S;

X_{34} là S, N hoặc L;

X_{35} là S, A, N hoặc bị mất;

X_{36} là S hoặc bị mất;

X_{37} là S hoặc bị mất;

X_{38} là N hoặc bị mất;

X_{39} là N hoặc bị mất;

X_{40} là K hoặc bị mất;

X_{41} là S, D hoặc N; và

X_{42} là Y hoặc T.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 168

$X_{43}ASX_{44}RX_{45}X_{46}$,

trong đó

X_{43} là G, D, W hoặc T;

X_{44} là S, N hoặc T;

X_{45} là A hoặc E; và

X_{46} là T hoặc S.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 169

$QQX_{47}X_{48}X_{49}X_{50}PX_{51}T$ (SỐ ID TRÌNH TỰ 169),

trong đó

X_{47} là Y, G hoặc S;

X_{48} là G hoặc Y;

X_{49} là S, H hoặc T;

X_{50} là S, A hoặc T; và

X_{51} là L, I hoặc W.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 trong vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 145, 146, 147, 148 hoặc 149, trong đó HCDR1, HCDR2 và HCDR3 được định nghĩa theo Kabat, Chothia, hoặc IMGT.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm LCDR1, LCDR2 và LCDR3 trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 155, 156, 157 hoặc 158, trong đó LCDR1, LCDR2 và LCDR3 được định nghĩa theo Kabat, Chothia, hoặc IMGT.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm

HCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 90, 91, 92 hoặc 93;

HCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 99, 100 hoặc 101; và

HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 107, 108, 109, 110 hoặc 111.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó của sáng chế bao gồm

LCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 117, 118, 119 hoặc 120;

LCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 126, 127, 128 hoặc 129; và

LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 135, 136, 137 hoặc 139.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm

HCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 90, 91, 92 hoặc 93;

HCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 99, 100 hoặc 101;

HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 107, 108, 109, 110 hoặc 111;

LCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 117, 118, 119 hoặc 120;

LCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 126, 127, 128 hoặc 129; hoặc

LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 135, 136, 137 hoặc 139.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 có

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 90, 99 và 107;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 91, 99 và 108;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 91, 99 và 109;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 92, 100 và 110; hoặc

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 93, 101 và 111;

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 117, 126 và 135;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 118, 127 và 136;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 119, 128 và 137; hoặc

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 120, 129 và 139.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 90, 99, 107, 117, 126 và 135;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 91, 99, 108, 118, 127 và 136;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 91, 99, 109, 119, 128 và 137;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 92, 100, 110, 117, 126 và 135; hoặc

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 93, 101, 111, 120, 129 và 139.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 164, 165 và 108, và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 118, 168 và 169.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 91, 99, 108, 118, 127 và 136.

Theo một số phương án, kháng thể liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 32-47 (WGKGACPVFECGNVVL) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 261).

Theo một số phương án, kháng thể liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 32-47 (WGKGACPVFECGNVVL) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 261) và các đơn phân 50-56 (DERDVNY) SỐ ID TRÌNH TỰ: 262.

Theo một số phương án, kháng thể liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó ức chế liên kết của TIM-3 với galectin-9.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung chuỗi nặng được dẫn xuất từ IGHV3-23 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 174) và khung chuỗi nhẹ được dẫn xuất từ IGKV3-11 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 171).

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Theo một số phương án, VH và VL được mã hóa bởi các trình tự polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 204 và 205.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, trong đó sự hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên được đánh giá bằng cách đo mức tăng biểu hiện bề mặt của CD137 một cách đáng kể về mặt thống kê trên các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo các phương pháp được mô tả trong Ví dụ 14.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4/κ, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156 và là lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156 và là lớp kháng thể IgG4κ bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2/κ, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156 và là lớp kháng thể IgG2/κ, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156 và là lớp kháng thể IgG2/κ, bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 78 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 79.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 240 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 79

SỐ ID TRÌNH TỰ: 78

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG
STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPYAPLDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPP
CPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPM
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 79

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVNDYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS
NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGGHAPITFGQGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 240

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG
STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPYAPLDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECP

PCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị u hắc tố ác tính.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư phổi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh NSCLC có vảy.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh NSCLC không có vảy.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tuyến phổi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị u trung biểu mô.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô mũi họng (NPC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư đại trực tràng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư dạ dày.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư buồng trứng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư bao tử.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư gan.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tuỵ.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến giáp.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy của đầu và cổ.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô của thực quản hoặc đường tiêu hóa.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư vú.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư vòi trứng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư não.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư niệu đạo.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị lạc nội mạc tử cung.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư cổ tử cung.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị tổn thương di căn của ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 58.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 60.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIGIT (SỐ ID TRÌNH TỰ: 301).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với chất ức chế FGFR.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với vắc xin.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với GITR (SỐ ID TRÌNH TỰ: 271).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với CD137 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 281).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với OX-40 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 279).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng đang được điều trị hoặc đã được điều trị bằng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 230 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 231. (ví dụ KEYTRUDA® (pembrolizumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng đang được điều trị hoặc đã được điều trị bằng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 232 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 233. (ví dụ OPDIVO® (nivolumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng kháng điều trị bằng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 230 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 231. (ví dụ KEYTRUDA® (pembrolizumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng kháng điều trị bằng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 232 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 233. (ví dụ OPDIVO® (nivolumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng có khối u tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 230 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 231. (ví dụ KEYTRUDA® (pembrolizumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng có khối u tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 232 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 233. (ví dụ OPDIVO® (nivolumab)).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 97, 105, 115, 124, 133 và 143.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung chuỗi nặng được dẫn xuất từ IGHV5-51 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 179) và khung chuỗi nhẹ được dẫn xuất từ IGKV1-39 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 182).

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173.

Theo một số phương án, VH và VL được mã hóa bởi các trình tự polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 206 và 207.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, trong đó sự hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên được đánh giá bằng cách đo mức tăng biểu hiện bề mặt của CD137 một cách đáng kể về mặt thống kê trên các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo các phương pháp được mô tả trong Ví dụ 14.

Theo một số phương án, kháng thể liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 90-102 (RIQIPGIMNDEKF) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 263).

Theo một số phương án, kháng thể liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 90-102 (RIQIPGIMNDEKF) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 263) và các đơn phân 50-56 (DERDVNY) SỐ ID TRÌNH TỰ: 262.

Theo một số phương án, kháng thể liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó ức chế liên kết của TIM-3 với galectin-9.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4/κ, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173 và là lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173 và là lớp kháng thể IgG4κ bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2/κ, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173 và là lớp kháng thể IgG2/κ, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173 và là lớp kháng thể IgG2/κ, bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 80 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 81.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 80
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWMQWVRQMPGKGLEWMGAIYPGD
GDIRYTQNFKGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARWEKSTTVVQRNYF
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK
CCVECPPCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI
SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPMLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 81
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVGTFVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYT
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGQSYSYPTFGQGTKLEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị u hắc tố ác tính.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư phổi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh NSCLC có vảy.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh NSCLC không có vảy.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tuyến phổi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị u trung biểu mô.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô mũi họng (NPC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư đại trực tràng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư dạ dày.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư buồng trứng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư bao tử.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư gan.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tuỵ.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến giáp.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy của đầu và cổ.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô của thực quản hoặc đường tiêu hóa.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư vú.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư vòi trứng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư não.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư niệu đạo.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị lạc nội mạc tử cung.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư cổ tử cung.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị tổn thương di căn của ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh lý huyết học ác tính.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 58.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 60.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIGIT (SỐ ID TRÌNH TỰ: 301).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với chất ức chế FGFR.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với vắc xin.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với GITR (SỐ ID TRÌNH TỰ: 271).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với CD137 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 281).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư, như khối u rắn, kết hợp với kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với OX-40 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 279).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng đang được điều trị hoặc đã được điều trị bằng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 230 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 231. (ví dụ KEYTRUDA® (pembrolizumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng đang được điều trị hoặc đã được điều trị bằng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 232 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 233. (ví dụ OPDIVO® (nivolumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng kháng điều trị bằng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 230 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 231. (ví dụ KEYTRUDA® (pembrolizumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng kháng điều trị bằng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 232 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 233. (ví dụ OPDIVO® (nivolumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng có khối u tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 230 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 231. (ví dụ KEYTRUDA® (pembrolizumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng có khối u tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 232 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 233. (ví dụ OPDIVO® (nivolumab)).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 90, 99, 107, 117, 126 và 135.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung chuỗi nặng được dẫn xuất từ IGHV3-23 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 174) và khung chuỗi nhẹ được dẫn xuất từ IGKV3-20 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 180).

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 145 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155.

Theo một số phương án, VH và VL được mã hóa bởi các trình tự polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 208 và 209.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ 91, 99, 109, 119, 128 và 137,

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung chuỗi nặng được dẫn xuất từ IGHV3-23 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 174) và khung chuỗi nhẹ được dẫn xuất từ IGKV4-1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 181).

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 148 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 157.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 92, 100, 110, 117, 126 và 135.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung chuỗi nặng được dẫn xuất từ IGHV3-23 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 174) và khung chuỗi nhẹ được dẫn xuất từ IGKV3-20 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 180).

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 147 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 93, 101, 111, 120, 129 và 139.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung chuỗi nặng được dẫn xuất từ IGHV3-23 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 174) và khung chuỗi nhẹ được dẫn xuất từ IGKV3-20 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 180).

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 149 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 158.

Theo một số phương án, VH và VL được mã hóa bởi các trình tự polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 201 và 211.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 94, 102, 112, 121, 130 và 140.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung chuỗi nặng được dẫn xuất từ IGHV1-02 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 175) và khung chuỗi nhẹ được dẫn xuất từ IGKV4-1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 181).

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 150 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 95, 103, 113, 122, 131 và 141.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung chuỗi nặng được dẫn xuất từ IGHV4-30-4 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 176) và khung chuỗi nhẹ được dẫn xuất từ IGKV1-39 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 182).

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 151 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 96, 104, 114, 123, 132 và 142.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung chuỗi nặng được dẫn xuất từ IGHV1-03 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 177) và khung chuỗi nhẹ được dẫn xuất từ IGKV1-33 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 183).

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 152 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 97, 105, 115, 124, 133 và 143.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung chuỗi nặng được dẫn xuất từ IGHV1-03 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 177) và khung chuỗi nhẹ được dẫn xuất từ IGKV1-39 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 182).

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 153 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 98, 106, 116, 125, 134 và 144.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung chuỗi nặng được dẫn xuất từ IGHV2-26 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 178) và khung chuỗi nhẹ được dẫn xuất từ IGKV4-1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 181).

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 154 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, trong đó sự hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên được đánh giá bằng cách đo mức tăng biểu hiện bề mặt của CD137 một cách đáng kể về mặt thống kê trên các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo các phương pháp được mô tả trong Ví dụ 14.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Trình tự của VH, VL, HCDR và LCDR của các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 ví dụ của sáng chế được trình bày trong Bảng 3.

Mặc dù các phương án minh họa trong các Ví dụ sáng chế bao gồm các cặp vùng biến đổi, một từ chuỗi nặng và một từ chuỗi nhẹ, người có trình độ trong ngành sẽ nhận thấy các phương án thay thế có thể bao gồm chỉ riêng vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ.

Vùng biến đổi đơn có thể được sử dụng để sàng lọc các miền biến đổi có khả năng tạo thành mảnh kháng thể gắn kháng nguyên đặc hiệu hai miền có khả năng, ví dụ, liên kết với TIM-3 người. Có thể thực hiện sàng lọc bằng các phương pháp sàng lọc biểu hiện trên thực khuẩn tương tự như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 là kháng thể đa hiệu.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 là kháng thể đặc hiệu đôi.

Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu đôi hoặc đa hiệu liên kết với PD-1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 1), PD-L1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 5), PD-L2 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 8), LAG-3 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 293), CEACAM-1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 296), CEACAM-5 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 307), NKG2D (SỐ ID TRÌNH TỰ: 282), hoặc TIGITI (SỐ ID TRÌNH TỰ: 301). Có thể tạo các kháng thể đặc hiệu đôi và đa hiệu bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Bảng 3.

Tên mAb (kháng thể đơn dòng)	SỐ ID TRÌNH TỰ:							
	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	VH	VL
TM3B103	90	99	107	117	126	135	145	155
TM3B105	91	99	108	118	127	136	146	156
TM3B109	91	99	109	119	128	137	148	157
TM3B108	92	100	110	117	126	135	147	155
TM3B113	93	101	111	120	129	139	149	158
TM3B189	94	102	112	121	130	140	150	159
TM3B190	95	103	113	122	131	141	151	160
TM3B193	96	104	114	123	132	142	152	161
TM3B195	97	105	115	124	133	143	153	162
TM3B196	98	106	116	125	134	144	154	163
TM3B291	97	105	115	124	133	143	172	173

Các kháng thể tương đồng

Các biến thể của kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế bao gồm các trình tự axit amin của VH hoặc VL được trình bày trong Bảng 3, Bảng 36 và Bảng 37 đều thuộc phạm vi của sáng chế. Ví dụ, các biến thể có thể bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin trong VH và/hoặc VL miễn là các kháng thể tương đồng giữ lại hoặc cải thiện các đặc tính chức năng so với các kháng thể mẹ. Trong một số phương án, sự đồng nhất trình tự có thể vào khoảng 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với trình tự axit amin của VH hoặc VL của sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 145 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 148 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 157, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 147 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 149 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 158, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu,

bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 150 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 151 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 152 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 153 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 154 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 16, 154 hoặc 172. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VL có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163 hoặc 173. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154 hoặc 172 và VL có trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163 hoặc 173. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL có các trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 145 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL có các trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL có các trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 148 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 157. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL có các trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 147 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL có các trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 149 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 158. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL có các trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 150 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL có các trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 151 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL có các trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 152 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL có các trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 153 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL có các trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%,

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 154 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL có các trình tự axit amin đồng nhất ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173. Tùy chọn, sự biến đổi bất kỳ từ các trình tự có các SỐ ID TRÌNH TỰ này không nằm trong các CDR.

Các kháng thể tương đồng của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có chức năng về cơ bản là tương tự so với các kháng thể TIM-3 mẹ.

Các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế có các điều hòa bảo thủ

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH bao gồm các trình tự HCDR1, HCDR2 và HCDR3 và VL bao gồm các trình tự LCDR1, LCDR2 và LCDR3, trong đó một hoặc nhiều trình tự CDR bao gồm các trình tự axit amin đặc hiệu trên cơ sở các kháng thể được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, các kháng thể được trình bày trong Bảng 3, Bảng 36 hoặc Bảng 37, hoặc các điều hòa bảo thủ của chúng, và trong đó các kháng thể giữ lại được các đặc tính chức năng mong muốn của kháng thể đối kháng mẹ liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 90, 99, 107, 117, 126 và 135, và các điều hòa bảo thủ của chúng.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 91, 99, 108, 118, 127 và 136, và các điều hòa bảo thủ của chúng.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 91, 99, 109, 119, 128 và 137, và các điều hòa bảo thủ của chúng.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 92, 100, 110, 117, 126 và 135, và các điều hòa bảo thủ của chúng.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 93, 101, 111, 120, 129 và 139, và các điều hòa bảo thủ của chúng.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 94, 102, 112, 121, 130 và 140, và các điều hòa bảo thủ của chúng.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 95, 103, 113, 122, 131 và 141, và các điều hòa bảo thủ của chúng.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 96, 104, 114, 123, 132 và 142, và các điều hòa bảo thủ của chúng.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 97, 105, 115, 124, 133 và 143, và các điều hòa bảo thủ của chúng.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 98, 106, 116, 125, 134 và 144, và các điều hòa bảo thủ của chúng.

"Điều hòa bảo thủ" chỉ các điều hòa như được mô tả trong bản mô tả này.

Các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế có các trình tự khung đặc hiệu

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm VH và VL được dẫn xuất từ các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm người cụ thể.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung VH được dẫn xuất từ IGHV3-23 (SỐ ID TRÌNH TỰ:

174), IGHV1-02 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 175), IGHV4-30-4 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 176), IGHV1-03 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 177), IGHV2-26 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 178), hoặc IGHV5-51 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 179).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung VL được dẫn xuất từ IGKV3-20 (A27) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 180), IGKV3-11 (L6) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 171), IGKV4-1 (B3) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 181), IGKV1-39) (O12) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 182) hoặc IGKV1-33 (O18) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 183).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung VH được dẫn xuất từ IGHV3-23 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 174) và khung VL được dẫn xuất từ IGKV3-20 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 180).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung VH được dẫn xuất từ IGHV3-23 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 174) và khung VL được dẫn xuất từ IGKV3-11 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 171).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung VH được dẫn xuất từ IGHV3-23 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 174) và khung VL được dẫn xuất từ IGKV4-1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 181).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung VH được dẫn xuất từ IGHV1-02 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 175) và khung VL được dẫn xuất từ IGKV4-1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 181).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung VH được dẫn xuất từ IGHV4-30-4 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 176) và khung VL được dẫn xuất từ IGKV1-39 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 182).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung VH được dẫn xuất từ IGHV1-03 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 177) và khung VL được dẫn xuất từ IGKV1-33 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 183).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung VH được dẫn xuất từ IGHV1-03 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 177) và khung VL được dẫn xuất từ IGKV1-39 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 182).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung VH được dẫn xuất từ IGHV2-26 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 178) và khung VL được dẫn xuất từ IGKV4-1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 181).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó bao gồm khung VH được dẫn xuất từ IGHV5-51 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 179) và khung VL được dẫn xuất từ IGKV1-39 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 182).

Các kháng thể theo sáng chế bao gồm các vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc nhẹ "được dẫn xuất từ" khung hoặc trình tự dòng mầm cụ thể chỉ các kháng thể thu được từ hệ thống sử dụng các gen globulin miễn dịch dòng mầm người, như từ chuột biến đổi gen hoặc từ các thư viện biểu hiện trên thực khuẩn như được trình bày trong bản mô tả này. Kháng thể "được dẫn xuất từ" khung hoặc trình tự dòng mầm cụ thể có thể bao gồm các khác biệt về axit min so với trình tự mà nó được dẫn xuất từ đó, do, ví dụ, các đột biến soma xuất hiện tự nhiên hoặc các thay thế có chủ ý.

Ví dụ về các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 có một số trình tự khung VH và VL nhất định được trình bày trong Bảng 38.

Các kháng thể kháng PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi

Sáng chế còn đề xuất các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi.

Sáng chế còn đề xuất các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, trong đó sự tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên được đánh giá bằng cách đo mức tăng biểu hiện bề mặt của CD137 một cách đáng kể về mặt thống kê trên các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế ức chế liên kết của TIM-3 với galectin-9.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế

liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C;

liên kết với PD-1 người bằng K_D nhỏ hơn khoảng 1 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C;

liên kết với PD-1 khỉ bằng K_D nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C; hoặc

liên kết với PD-1 khỉ bằng K_D nhỏ hơn khoảng 1 nM;

trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, trong đó sự hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên được đánh giá bằng cách đo mức tăng biểu hiện bề mặt của CD137 một cách đáng kể về mặt thống kê trên các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, và liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, trong đó sự hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên được đánh giá bằng cách đo mức tăng biểu hiện bề mặt của CD137 một cách đáng kể về mặt thống kê trên các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, và liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 1 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, trong đó sự hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên được đánh giá bằng cách đo mức tăng biểu hiện bề mặt của CD137 một cách đáng kể về mặt thống kê trên các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, và liên kết với PD-1 khỉ bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, trong đó sự hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên được đánh giá bằng cách đo mức tăng biểu hiện bề mặt của CD137 một cách đáng kể về mặt thống kê trên các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, và liên kết với PD-1 khỉ bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 1 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

Các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được đánh giá về khả năng của chúng trong việc tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, trong việc ức chế liên kết của TIM-

3 với galectin-9, và động học liên kết với PD-1 hoặc TIM-3 người hoặc khỉ có thể được đánh giá bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Ví dụ, CD137 có thể được sử dụng làm dấu ấn cho sự hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên. Biểu hiện trên bề mặt của CD137 có thể được đo trên tế bào T được nuôi cấy có hoặc không có kháng thể thử nghiệm, như kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi, sử dụng kháng thể kháng CD137 và kháng thể thứ cấp liên hợp với, ví dụ, thuốc nhuộm huỳnh quang. Sự khác biệt đáng kể về mặt thống kê trong tín hiệu thu được trên các tế bào T được nuôi cấy có hoặc không có kháng thể thử nghiệm được đánh giá.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 32-47 (WGKGACPVFECGNVVL) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 261).

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 32-47 (WGKGACPVFECGNVVL) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 261) và các đơn phân 50-56 (DERDVNY) SỐ ID TRÌNH TỰ: 262.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 90-102 (RIQIPGIMNDEKF) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 263).

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 90-102 (RIQIPGIMNDEKF) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 263) và các đơn phân 50-56 (DERDVNY) SỐ ID TRÌNH TỰ: 262.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1, HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 82, 83 và 84.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 82, 83 và 85.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 86, 87 và 88.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 82, 83 và 84, và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 86, 87 và 88.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 82, 83 và 85, và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 86, 87 và 88.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm các trình tự axit amin của HCDR1, HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 164, 165 và 166.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm các trình tự axit amin của LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 167, 168 và 169.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm các trình tự axit amin của HCDR1, HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 164, 165 và 166 và các trình tự axit amin của LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 167, 168 và 169.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có:

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 16, 20, 26 và 31;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 16, 21, 26 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 16, 22, 27 và 33;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 16, 22, 26 và 34;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 16, 23, 28 và 35;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 20, 26 và 31;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 20, 26 và 36;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 21, 26 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 21, 27 và 37;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 23, 26 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 22, 26 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 18, 20, 26 và 31;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 20, 26 và 31;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 19, 20, 26 và 31;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 12, 13, 19, 20, 26 và 31;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 28 và 35;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 22, 26 và 34;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 26 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 12, 13, 19, 24, 26 và 38;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 12, 13, 19, 20, 29 và 39;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 20, 30 và 32;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 25, 26 và 40;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 24, 26 và 32; hoặc

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 66, 67, 68, 69, 70 và 71.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 90, 99, 107, 117, 126 và 135;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 91, 99, 108, 118, 127 và 136;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 91, 99, 109, 119, 128 và 137;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 92, 100, 110, 117, 126 và 135;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 93, 101, 111, 120, 129 và 139;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 94, 102, 112, 121, 130 và 140;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 95, 103, 113, 122, 131 và 141;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 96, 104, 114, 123, 132 và 142;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 97, 105, 115, 124, 133 và 143; hoặc

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 98, 106, 116, 125, 134 và 144.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63 hoặc 64, tùy chọn VH có một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin bảo thủ. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 hoặc 65, tùy chọn VL có một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin bảo thủ. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63 hoặc 64, và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 và 65, tùy chọn VH, VL hoặc VH và VL có một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin bảo thủ. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154 hoặc 172, tùy chọn VH có một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin bảo thủ. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163 hoặc 173, tùy chọn VL có một, hai, ba, bốn, năm,

sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin bảo thủ. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154 hoặc 172, và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163 hoặc 173, tùy chọn VH và VL có một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin bảo thủ. Tùy chọn, các thay thế bất kỳ không nằm trong các CDR.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 51.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 54.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 55.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 57.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 44 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 46 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 58.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 59.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 60.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 61.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 62.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 63 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 145 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 148 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 157.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 147 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 149 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 158.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 150 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 151 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 152 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 153 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 154 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Theo một số phương án, miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3, trong đó miền thứ nhất bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 26 và 32, và miền thứ hai bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 91, 99, 108, 118, 127 và 136.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 32-47 (WGKGACPVFECGNVVL) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 261).

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 32-47 (WGKGACPVFECGNVVL) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 261) và các đơn phân 50-56 (DERDVNY) SỐ ID TRÌNH TỰ: 262.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi ức chế liên kết của TIM-3 với galectin-9.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56 và miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm thay thế F405L và/hoặc K409R.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế F405L và K409R.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế chuỗi nặng S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm chuỗi nặng thứ nhất (HC1) chuỗi nhẹ thứ nhất (LC1), chuỗi nặng thứ hai (HC2) và chuỗi nhẹ thứ hai (LC2) có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 241, 188, 245 hoặc 194.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 186, 188, 191 hoặc 194.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 186, 188, 248 hoặc 194.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 243, 188, 246 hoặc 194.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị khối u rắn.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị u hắc tố ác tính.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư phổi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh NSCLC có vảy.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh NSCLC không có vảy.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tuyến phổi.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị u trung biểu mô.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô mũi họng (NPC).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư đại trực tràng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư dạ dày.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư buồng trứng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư bao tử.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư gan.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến tuỵ.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư tuyến giáp.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy của đầu và cổ.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư biểu mô của thực quản hoặc đường tiêu hóa.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư vú.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư vòi trứng.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư não.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư niệu đạo.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị lạc nội mạc tử cung.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị bệnh ung thư cổ tử cung.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị, ví dụ trong điều trị tổn thương di căn của ung thư.

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng đang được điều trị hoặc đã được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 230 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 231. (ví dụ KEYTRUDA® (pembrolizumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng đang được điều trị hoặc đã được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 232 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 233. (ví dụ OPDIVO® (nivolumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng kháng điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 230 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 231. (ví dụ KEYTRUDA® (pembrolizumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng kháng điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 232 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 233. (ví dụ OPDIVO® (nivolumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng có khối u tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 230 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 231. (ví dụ KEYTRUDA® (pembrolizumab)).

Kháng thể thích hợp để sử dụng trong liệu pháp điều trị cho đối tượng có khối u tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 232 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 233. (ví dụ OPDIVO® (nivolumab)).

Sáng chế còn đề xuất kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3, trong đó miền thứ nhất bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 66, 67, 68, 69, 70 và 71, và miền thứ hai bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 97, 105, 115, 124, 133 và 143.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 90-102 (RIQIPGIMNDEKF) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 263).

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi liên kết với TIM-3 trong khoảng gồm các đơn phân TIM-3 90-102 (RIQIPGIMNDEKF) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 263) và các đơn phân 50-56 (DERDVNY) SỐ ID TRÌNH TỰ: 262.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi ức chế liên kết của TIM-3 với galectin-9.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65 và miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 153 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm thay thế F405L và/hoặc K409R.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế F405L và K409R.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế chuỗi nặng S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 187, 189, 190 và 193.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3, trong đó miền thứ nhất bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 66, 67, 68, 69, 70 và 71, và miền thứ hai bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 91, 99, 108, 118, 127 và 136.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65 và miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm thay thế F405L và/hoặc K409R.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế F405L và K409R.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế chuỗi nặng S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 187, 189, 191 và 194.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 242, 189, 246 và 194. Sáng

chế còn đề xuất kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3, trong đó miền thứ nhất bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 26 và 32, và miền thứ hai bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 97, 105, 115, 124, 133 và 143.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56 và miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm thay thế F405L và/hoặc K409R.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế F405L và K409R.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế chuỗi nặng S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 186, 188, 192 và 195.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 241, 188, 244 và 195.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 243, 188, 247 và 195.

Theo một số phương án, kháng thể tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên, trong đó sự hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên được đánh giá bằng cách đo mức tăng biểu hiện bề mặt của CD137 một cách đáng

kể về mặt thống kê trên các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo các phương pháp được mô tả trong Ví dụ 14.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3, trong đó miền thứ nhất bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 26 và 32, và miền thứ hai bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 97, 105, 115, 124, 133 và 143.

Theo một số phương án, miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56 và miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 153 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2 bao gồm thay thế F405L và/hoặc K409R.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG2, tùy chọn bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm thay thế S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế F405L và K409R.

Theo một số phương án, kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế chuỗi nặng S228P so với IgG4 kiểu dại.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi được phân lập bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 186, 188, 190 và 193.

Các ví dụ về các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế có một số trình tự nhất định của VH, VL, HCDR và LCDR như được trình bày trong Bảng 4 và Bảng 5.

Bảng 4.

	Các SỐ ID TRÌNH TỰ nhánh liên kết PD-1:			
	VH	VL	HCDR	LCDR

mAb (kháng thể đơn dòng)			1	2	3	1	2	3
PTBB14	48	56	10	14	17	23	26	32
PTBB15	48	56	10	14	17	23	26	32
PTBB16	64	65	66	67	68	69	70	71
PTBB17	64	65	66	67	68	69	70	71
PTBB24	48	56	10	14	17	23	26	32
PTBB30	48	56	10	14	17	23	26	32
PTBB27	48	56	10	14	17	23	26	32
PTBB28	48	56	10	14	17	23	26	32
PTBB18	64	65	66	67	68	69	70	71
PTBB20	48	56	10	14	17	23	26	32
PTBB21	48	56	10	14	17	23	26	32

Bảng 5.

mAb (kháng thể đơn dòng)	Các SỐ ID TRÌNH TỰ nhánh liên kết TIM-3:							
	VH	VL	HCDR			LCDR2		
			1	2	3	1	2	3
PTBB14	153	162	97	105	115	124	133	143
PTBB15	146	156	91	99	108	118	127	136
PTBB16	153	162	97	105	115	124	133	143
PTBB17	146	156	91	99	108	118	127	136
PTBB24	172	173	97	105	115	124	133	143
PTBB30	146	156	91	99	108	118	127	136
PTBB27	172	173	97	105	115	124	133	143
PTBB28	146	156	91	99	108	118	127	136
PTBB18	146	156	91	99	108	118	127	136
PTBB20	146	156	91	99	108	118	127	136
PTBB21	172	173	97	105	115	124	133	143

Các kháng thể được kiến tạo và được điều hòa

Các kháng thể theo sáng chế có thể còn được kiến tạo để tạo các kháng thể được điều hòa với các đặc tính tương tự hoặc đã được thay đổi so với các kháng thể mẹ. VH, VL, các vùng hằng định, VH và VL, khung VH, khung VL, hoặc CDR bất kỳ hoặc tất cả các CDR trong số sáu CDR có thể được kiến tạo trong các kháng thể theo sáng chế.

Trong bản mô tả này "các kháng thể theo sáng chế" chỉ các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3 (ví dụ các kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi) như được mô tả trong bản mô tả này.

Kháng thể theo sáng chế có thể được kiến tạo bằng kỹ thuật ghép CDR. Một hoặc nhiều trình tự CDR của các kháng thể theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được ghép với trình tự của khung khác. Có thể thực hiện ghép CDR bằng các phương pháp đã biết và các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi của sáng chế bao gồm VH bao gồm HDCR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 10, 11 hoặc 12, HCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 13, 14 hoặc 15, HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 16, 17, 18 hoặc 19, và VL bao gồm LCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 20, 21, 22, 23, 24 hoặc 25, LCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 26, 27, 28, 29 hoặc 30, và/hoặc LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 hoặc 40, trong đó khung VH được dẫn xuất từ khung VH ngoài VH1-69 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 170) và khung VL được dẫn xuất từ khung VL ngoài IGKV3-11 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 171).

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi của sáng chế bao gồm HDCR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97 hoặc 98, HCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 99, 100, 101, 102, 10, 104, 105 hoặc 106, HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115 hoặc 116, và VL bao gồm LCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124 hoặc 125, LCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 hoặc 134, và/hoặc LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 35, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143 hoặc 144, trong đó khung VH được dẫn xuất từ các trình tự gen dòng mầm của VH người ngoài các trình tự của IGHV3-23 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 174), IGHV1-02 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 175), IGHV4-30-4 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 176), IGHV1-03

(SỐ ID TRÌNH TỰ: 177), IGHV2-26 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 178), hoặc IGHV5-51 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 179), và khung VL được dẫn xuất từ trình tự gen dòng mầm của VL người ngoài các trình tự của IGKV3-20 (A27) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 180), IGKV3-11 (L6) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 171), IGKV4-1 (B3) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 181), IGKV1-39 (O12) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 182) hoặc IGKV1-33 (O18) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 183).

Có thể thu được các trình tự khung được sử dụng từ cơ sở dữ liệu ADN chung hoặc các tham chiếu được công bố bao gồm các trình tự gen của kháng thể dòng mầm. Ví dụ, có thể tìm thấy các trình tự protein được mã hóa và ADN dòng mầm của các gen vùng biến đổi chuỗi nhẹ và nặng của người tại IMGT®, international ImMunoGeneTics information system® (http://_www-imgt_org). Các trình tự khung có thể được sử dụng để thay thế các trình tự khung hiện tại trong các kháng thể theo sáng chế là các trình tự thể hiện phần trăm đồng nhất trình tự cao nhất đối với các khung mẹ theo toàn bộ chiều dài của VH hoặc VL, hoặc theo toàn bộ chiều dài của FR1, FR2, FR3 và FR4. Ngoài ra, các khung phù hợp có thể còn được lựa chọn dựa trên chiều dài của CDR1 và CDR2 của VH và VL hoặc cấu trúc hợp chuẩn của LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1 và HCDR2 đồng nhất. Các khung phù hợp có thể được chọn bằng các phương pháp đã biết, như thích ứng với khung của người được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8,748,356 hoặc siêu nhân hóa được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 7,709, 226.

Các trình tự khung của các kháng thể mẹ và các kháng thể được kiến tạo có thể còn được điều hòa, ví dụ, bằng các đột biến ngược để khôi phục và/hoặc cải thiện liên kết của kháng thể được tạo với kháng nguyên như được mô tả trong, ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 6,180,370. Các trình tự khung của các kháng thể mẹ hoặc các kháng thể được kiến tạo có thể còn được điều hòa bằng cách đột biến một hoặc nhiều đơn phân bên trong vùng khung, hoặc bên trong một hoặc nhiều vùng CDR, để loại bỏ các epitope tế bào T để từ đó giảm tính sinh miễn dịch tiềm năng của kháng thể. Phương pháp này còn được gọi là "khử miễn dịch" và được mô tả chi tiết hơn trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US20070014796.

Các đơn phân CDR của các kháng thể theo sáng chế có thể được gây đột biến để cải thiện ái lực của các kháng thể với PD-1, TIM-3, hoặc PD-1 và TIM-3.

Các đơn phân CDR của các kháng thể theo sáng chế có thể được gây đột biến để, ví dụ, làm giảm thiểu nguy cơ điều hòa sau dịch mã. Các đơn phân axit amin của các mô-tip giả định khử amin (NS), thủy phân xúc tác axit (DP), isome hóa (DS), hoặc oxy hóa (W) có thể được thay thế bằng axit amin tự nhiên bất kỳ để gây đột biến cho các mô-tip, và các kháng

thể tạo thành có thể được thử nghiệm về chức năng và độ bền của chúng bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Các thay thế trong vùng Fc có thể được tạo cho các kháng thể theo sáng chế để điều hòa các chức năng thực thi của kháng thể và các đặc tính dược động học. Trong chức năng miễn dịch truyền thống, sự tương tác của các phức hợp kháng thể-kháng nguyên với các tế bào của hệ miễn dịch tạo nên mảng rộng các đáp ứng, có phạm vi từ các chức năng thực thi như cơ chế gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể, quá trình mất hạt nhỏ của dưỡng bào, và sự thực bào cho đến các tín hiệu điều hòa miễn dịch như điều hòa sự tăng sinh lympho bào và sự tiết kháng thể. Tất cả các tương tác này đều được khởi phát thông qua sự liên kết của miền Fc của các kháng thể hoặc các phức hợp miễn dịch với các thụ thể bề mặt tế bào chuyên biệt trên các tế bào tạo máu. Sự đa dạng của các đáp ứng tế bào được hoạt hóa bởi các kháng thể và các phức hợp miễn dịch là kết quả của tính không đồng nhất về cấu trúc của ba thụ thể Fc: FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), và FcγRIII (CD16). FcγRI (CD64), FcγRIIA (CD32A) và FcγRIII (CD16) là "các thụ thể Fcγ hoạt hóa" (nghĩa là, tăng cường hệ miễn dịch); FcγRIIB (CD32B) là thụ thể Fcγ ức chế" (nghĩa là, làm suy yếu hệ miễn dịch). Sự liên kết với thụ thể FcRn điều hòa thời gian bán thải của kháng thể.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng của sáng chế bao gồm ít nhất một thay thế trong vùng Fc.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng của sáng chế bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc

vị trí Fc có thể được thay thế để điều hòa thời gian bán thải của kháng thể là các vị trí được mô tả, ví dụ, trong Dall'Acqua *và cộng sự*, (2006) *J Biol Chem (Tạp chí Sinh hóa học)* 281:23514–240, Zalevsky *và cộng sự,* (2010) *Nat Biotechnol* 28:157-159, Hinton *và cộng sự,* (2004) *J Biol Chem (Tạp chí Sinh hóa học)* 279(8):6213-6216, Hinton *và cộng sự,* (2006) *J Immunol (Tạp chí miễn dịch học)* 176:346-356, Shields *và cộng sự* (2001) *J Biol Chem (Tạp chí Sinh hóa học)* 276:6591-6607, Petkova *và cộng sự,* (2006). *Int Immunol (Tạp chí miễn dịch học quốc tế)* 18:1759-1769, Datta-Mannan *và cộng sự,* (2007) *Drug Metab Dispos (Chuyển hóa và sử dụng thuốc)*, 35:86-94, 2007, Vaccaro *và cộng sự,* (2005) *Nat Biotechnol* 23:1283-1288, Yeung *và cộng sự,* (2010) *Cancer Res (Nghiên cứu ung thư),* 70:3269-3277 và Kim *và cộng sự,* (1999) *Eur J Immunol (Tạp chí miễn dịch học châu Âu)* 29: 2819, và bao gồm các vị trí 250, 252, 253, 254, 256, 257, 307, 376, 380, 428, 434 và 435. Các ví dụ về thay thế có thể được tạo riêng lẻ hoặc theo tổ hợp là các thay thế T250Q, M252Y, I253A, S254T, T256E, P257I, T307A,

D376V, E380A, M428L, H433K, N434S, N434A, N434H, N434F, H435A và H435R. Các ví dụ về các thay thế đơn hoặc thay thế kết hợp có thể được tạo để tăng thời gian bán thải của kháng thể là các thay thế M428L/N434S, M252Y/S254T/T256E, T250Q/M428L, N434A và T307A/E380A/N434A. Các ví dụ về các thay thế đơn hoặc thay thế kết hợp có thể được tạo để giảm thời gian bán thải của kháng thể là các thay thế H435A, P257I/N434H, D376V/N434H, M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F, T308P/N434A và H435R.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm ít nhất một thay thế trong Fc của kháng thể tại vị trí axit amin 250, 252, 253, 254, 256, 257, 307, 376, 380, 428, 434 hoặc 435.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm ít nhất một thay thế trong Fc của kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm T250Q, M252Y, I253A, S254T, T256E, P257I, T307A, D376V, E380A, M428L, H433K, N434S, N434A, N434H, N434F, H435A và H435R.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm ít nhất một thay thế trong Fc của kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm M428L/N434S, M252Y/S254T/T256E, T250Q/M428L, N434A, T307A/E380A/N434A, H435A, P257I/N434H, D376V/N434H, M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F, T308P/N434A và H435R.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm ít nhất một thay thế trong Fc của kháng thể làm giảm liên kết của kháng thể với thụ thể Fcγ hoạt hóa (FcγR) và/hoặc làm giảm các chức năng thực thi của Fc như liên kết Clq, cơ chế gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC), cơ chế gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) hoặc sự thực bào (ADCP).

Các vị trí Fc có thể được thay thế để làm giảm liên kết của kháng thể với FcγR hoạt hóa và sau đó làm giảm các chức năng thực thi là các vị trí được mô tả, ví dụ, trong Shields *và cộng sự,* (2001) *J Biol Chem (Tạp chí Sinh hóa học)* 276:6591-6604, Bằng sáng chế quốc tế số công bố WO2011/066501, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,737,056 và 5,624,821, Xu *và cộng sự,* (2000) *Cell Immunol (Miễn dịch tế bào),* 200:16-26, Alegre *và cộng sự,* (1994) *Transplantation (Cấy ghép)* 57:1537-1543, Bolt *và cộng sự,* (1993) *Eur J Immunol (Tạp chí miễn dịch học châu Âu)* 23:403-411, Cole *và cộng sự,* (1999) *Transplantation (Cấy ghép),* 68:563-571, Rother *và cộng sự,* (2007) *Nat Biotechnol* 25:1256-1264, Ghevaert *và cộng sự,* (2008) *J Clin Invest (Tạp chí xét nghiệm lâm sàng)* 118:2929-2938, An *và cộng sự,* (2009) mAbs (Các kháng thể đơn dòng), 1:572-579) và bao gồm các vị trí 214, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 265, 267, 268, 270, 295, 297, 309, 327, 328, 329, 330, 331 và 365. Các ví dụ về

thay thế có thể được tạo riêng lẻ hoặc theo tổ hợp là các thay thế K214T, E233P, L234V, L234A, làm mất G236, V234A, F234A, L235A, G237A, P238A, P238S, D265A, S267E, H268A, H268Q, Q268A, N297A, A327Q, P329A, D270A, Q295A, V309L, A327S, L328F, A330S và P331S ở IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4. Các ví dụ về các thay thế kết hợp tạo nên các kháng thể có ADCC bị làm giảm là các thay thế L234A/L235A ở IgG1, V234A/G237A/ P238S/H268A/V309L/A330S/ P331S ở IgG2, F234A/L235A ở IgG4, S228P/F234A/ L235A ở IgG4, N297A ở tất cả các lớp kháng thể Ig, V234A/G237A ở IgG2, K214T/E233P/ L234V/L235A/G236 bị làm mất/A327G/P331A/D365E/L358M ở IgG1, H268Q/V309L/ A330S/P331S ở IgG2, S267E/L328F ở IgG1, L234F/L235E/D265A ở IgG1, L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S ở IgG1, S228P/F234A/L235A/G237A/P238S ở IgG4, và S228P/F234A/L235A/G236 bị làm mất/G237A/P238S ở IgG4. Cũng có thể sử dụng các miền Fc của IgG2/4 lai, như Fc có các đơn phân 117-260 từ IgG2 và các đơn phân 261-447 từ IgG4.

Thay thế đã biết S228P có thể được tạo ở các kháng thể IgG4 để tăng cường tính bền của IgG4.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm thay thế trong ít nhất một vị trí đơn phân 214, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 265, 267, 268, 270, 295, 297, 309, 327, 328, 329, 330, 331 hoặc 365, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm ít nhất một thay thế được chọn từ nhóm bao gồm K214T, E233P, L234V, L234A, làm mất G236, V234A, F234A, L235A, G237A, P238A, P238S, D265A, S267E, H268A, H268Q, Q268A, N297A, A327Q, P329A, D270A, Q295A, V309L, A327S, L328F, A330S và P331S, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm thay thế trong ít nhất một vị trí đơn phân 228, 234, 235, 237, 238, 268, 330 hoặc 331, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm thay thế S228P, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm thay thế V234A, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm thay thế F234A, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm thay thế G237A, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm thay thế P238S, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm thay thế H268A, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm thay thế Q268A, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm thay thế A330S, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm thay thế P331S, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm các thay thế L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S và P331S, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm các thay thế F234A, L235A, G237A, P238S và Q268A, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm các thay thế L234A, L235A hoặc L234A và L235A, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm các thay thế F234A, L235A hoặc F234A và L235A, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm các thay thế S228P, F234A và L235A, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm ít nhất một thay thế trong Fc của kháng thể làm tăng cường liên kết của kháng thể với thụ thể Fcγ (FcγR) và/hoặc làm tăng cường các chức năng thực thi của Fc như liên kết Clq, cơ chế gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC), cơ chế gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) hoặc sự thực bào (ADCP).

Ngoài hoạt tính điều hòa miễn dịch, các kháng thể PD-1 hoặc TIM-3 của sáng chế có thể tiêu diệt các tế bào khối u biểu hiện PD-1 và/hoặc TIM-3 trực tiếp bằng các chức năng thực thi qua trung gian kháng thể, ví dụ, bằng các cơ chế ADCC, ADCP hoặc CDC.

Các vị trí của vùng Fc có thể được thay thế để làm tăng liên kết của kháng thể với Fcγ hoạt hóa và/hoặc làm tăng cường các chức năng thực thi của kháng thể là các vị trí được mô tả, ví dụ, trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,737,056, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 2015/0259434, Shields *và cộng sự*, (2001) *J Biol Chem (Tạp chí Sinh hóa học)* 276:6591-6604, Lazar *và cộng sự*, (2006) *Proc Natal Acad Sci (Kỷ yếu Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia)*, 103:4005-4010, Stavenhagen và cộng sự, (2007) *Cancer Res (Nghiên cứu ung thư)* 67:8882-8890, Richards *và cộng sự*, (2008) *Mol Cancer Ther (Điều trị ung thư phân tử)* 7:2517-2527, Diebolder *và cộng sự, Science (Khoa học)*; được công bố trực tuyến vào ngày 13/3/2014; doi:10.1126/science.1248943, và bao gồm các vị trí 236, 239, 243, 256, 290, 292, 298, 300, 305, 312, 326, 330, 332, 333, 334, 345, 360, 339, 378, 396 hoặc 430 (việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU). Các ví dụ về các thay thế có thể được tạo riêng lẻ hoặc theo tổ hợp là G236A, S239D, F243L, T256A, K290A, R292P, S298A, Y300L, V305L, K326A, A330K, I332E, E333A, K334A, A339T và P396L. Các ví dụ về các thay thế kết hợp giúp tạo ra các kháng thể có cơ chế ADCC hoặc ADCP được tăng cường là các thay thế S239D/I332E, S298A/E333A/K334A, F243L/R292P/Y300L, F243L/R292P/Y300L/P396L, F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L và G236A/S239D/ I332E trên IgGl.

Các vị trí vùng Fc có thể được thay thế để tăng cường CDC của kháng thể là các vị trí được mô tả, ví dụ, trong Đơn xin cấp bằng sáng chế quốc tế WO2014/108198, Idusogie *và cộng sự*, (2001) *J Immunol (Tạp chí miễn dịch học)* 166:2571-2575 và Moore *và cộng sự*, (2010) Mabs (Các kháng thể đơn dòng), 2:181-189, và bao gồm các vị trí 267, 268, 324, 326, 333, 345 và 430. Các ví dụ về các thay thế có thể được tạo riêng lẻ hoặc theo tổ hợp là các thay thế S267E, H268F, S324T, K326A, K326W, E333A, E345K, E345Q, E345R, E345Y, E430S, E430F và E430T. Các ví dụ về các thay thế kết hợp giúp tạo ra các kháng thể có cơ chế CDC được tăng cường là các thay thế K326A/E333A, K326W/E333A, H268F/S324T, S267E/H268F, S267E/S324T và S267E/H268F/S324T trên IgGl.

"Gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể", "gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể" hoặc "ADCC" là cơ chế khiến cho tế bào bị tiêu diệt, phụ thuộc vào sự tương tác của tế bào đích được phủ kháng thể với tế bào thực thi có hoạt tính làm ly giải, như tế bào sát thủ tự nhiên, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và bạch cầu trung tính qua thụ thể gamma Fc (FcγR) được

biểu hiện trên tế bào thực thi. Ví dụ, các tế bào NK biểu hiện FcγRIIIa, trong khi bạch cầu đơn nhân biểu hiện FcγRI, FcγRII và FcγRIIIa. Tế bào đích phủ kháng thể bị tiêu diệt, như tế bào biểu hiện PD-1 hoặc TIM-3, là kết quả của hoạt tính của tế bào thực thi qua việc tiết protein và proteaza tạo lỗ màng. Để đánh giá hoạt tính ADCC của các kháng thể theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này, kháng thể có thể được thêm vào các tế bào biểu hiện PD-1 hoặc TIM-3 kết hợp với các tế bào thực thi miễn dịch, các tế bào này có thể được hoạt hóa bằng các phức kháng thể kháng nguyên dẫn tới sự ly giải tế bào đích. Sự ly giải tế bào có thể được phát hiện qua việc giải phóng nhãn (ví dụ, cơ chất phóng xạ, thuốc nhuộm huỳnh quang hoặc protein trong tế bào tự nhiên) từ các tế bào bị ly giải. Ví dụ về tế bào thực thi cho các xét nghiệm này bao gồm tế bào máu đơn nhân ngoại vi (PBMC) và tế bào NK. Các ví dụ về các tế bào đích bao gồm các tế bào biểu hiện PD-1 hoặc TIM-3 hoặc bằng cách nội sinh hoặc tái tổ hợp. Trong xét nghiệm ví dụ, các tế bào đích được sử dụng với tỷ lệ 1 tế bào đích trên 50 tế bào thực thi. Các tế bào đích được gắn nhãn trước với BATDA (PerkinElmer) trong 20 phút ở 37°C, được rửa hai lần và được tái huyền phù trong DMEM, FBS bất hoạt do nhiệt 10%, L-glutamin 2 mM (tất cả đều từ Invitrogen). Các tế bào đích ($1x10^4$ tế bào) và các tế bào thực thi ($0,5x10^6$ tế bào) được kết hợp và 100 µl tế bào được thêm vào các lỗ của các đĩa đáy chữ U 96 lỗ. Thêm 100 µl nữa được bổ sung có hoặc không có kháng thể thử nghiệm. Các đĩa được ly tâm ở 200 g trong 3 phút, được ủ ở 37°C trong 2 giờ, và sau đó được ly tâm lại ở 200 g trong 3 phút. Tổng 20 µl lớp bề mặt được loại bỏ mỗi lỗ và sự ly giải tế bào được đo bằng cách thêm 200 µl thuốc thử nền europi DELPHIA (PerkinElmer). Dữ liệu được chuẩn hóa theo độc tính tế bào tối đa với Triton X-100 0,67% (Sigma Aldrich) và điều khiển tối thiểu được xác định bằng cách giải phóng tự phát BATDA từ các tế bào đích khi không có mặt kháng thể. Kháng thể theo sáng chế có thể cảm ứng cơ chế ADCC ở mức bằng khoảng 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 100%.

"Sự thực bào phụ thuộc kháng thể" ("ADCP") chỉ cơ chế loại bỏ tế bào đích phủ kháng thể bằng cách nội thức hóa bằng tế bào thực bào, như đại thực bào hay tế bào tua. Có thể đánh giá ADCP bằng cách sử dụng đại thực bào dẫn xuất từ bạch cầu đơn nhân làm tế bào thực thi và tế bào Daudi (ATCC® CCL-213™) hoặc tế bào khối u của ung thư hạch bạch huyết hoặc bạch cầu tế bào B biểu hiện TIM-3 hoặc PD-1 làm tế bào đích được kiến tạo để biểu hiện GFP hoặc phân tử gắn nhãn khác. Tỷ lệ tế bào thực thi:tế bào đích có thể là, ví dụ, 4:1. Tế bào thực thi có thể được ủ với tế bào đích trong 4 giờ có hoặc không có kháng thể theo sáng chế. Sau khi ủ, các tế bào có thể được tách ra bằng cách sử dụng accutase. Các đại thực bào có thể được

nhận dạng với việc các kháng thể kháng CD11b và kháng CD14 cùng được gắn với nhãn huỳnh quang, và có thể xác định phần trăm thực bào dựa trên% huỳnh quang GFP trong các đại thực bào $CD11^+CD14^+$ bằng các phương pháp tiêu chuẩn. Kháng thể theo sáng chế có thể cảm ứng cơ chế ADCP ở mức bằng khoảng 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 100%.

"Gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể" hay "CDC", chỉ cơ chế khiến cho tế bào bị tiêu diệt trong đó miền thực thi Fc của kháng thể liên kết đích liên kết và hoạt hóa thành phần bổ thể C1q, đến lượt mình thành phần này cũng hoạt hóa hệ bổ thể dẫn đến việc tế bào đích bị tiêu diệt. Sự hoạt hóa bổ thể cũng có thể dẫn đến sự tích tụ các thành phần bổ thể trên bề mặt tế bào đích hỗ trợ cho cơ chế ADCC bằng cách gắn kết các thụ thể bổ thể (ví dụ CR3) lên các bạch cầu. Có thể đo được cơ chế CDC đối với các tế bào biểu hiện TIM-3 hoặc PD-1, ví dụ bằng cách cho tế bào Daudi với lượng 1×10^5 tế bào/lỗ (50 µl/lỗ) vào RPMI-B (RPMI được bổ sung BSA 1%), thêm 50 µl kháng thể thử nghiệm vào các lỗ với nồng độ cuối vào khoảng 0-100 µg/ml, ủ phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ phòng, thêm 11 µl huyết thanh người tổng hợp vào các lỗ, và ủ phản ứng trong 45 phút ở nhiệt độ 37°C. Có thể phát hiện phần trăm (%) các tế bào bị ly giải theo% các tế bào nhuộm propidium iođua trong xét nghiệm FACS sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn. Các kháng thể theo sáng chế có thể cảm ứng cơ chế CDC ở mức bằng khoảng 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 100%.

Khả năng của các kháng thể theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này trong việc cảm ứng cơ chế ADCC có thể được tăng cường bằng cách kiến tạo thành phần oligosacarit của chúng. IgG1 hoặc IgG3 người có dạng glycosyl hóa tại vị trí N tại Asn297 với phần lớn polysacarit có dạng hai râu phổ biến G0, G0F, G1, G1F, G2 hoặc G2F. Các kháng thể được tạo ra bằng các tế bào CHO không được kiến tạo thường có hàm lượng đường fucoza trong polysacarit ít nhất bằng khoảng 85%. Việc loại bỏ fucoza lõi từ oligosacarit dạng phức hai râu gắn với vùng Fc sẽ làm tăng cường cơ chế ADCC của kháng thể qua liên kết FcγRIIIa được cải thiện mà không cần thay đổi liên kết kháng nguyên hoặc hoạt tính CDC. Có thể thu được các kháng thể mAb (kháng thể đơn dòng) này bằng các phương pháp khác nhau được báo cáo là dẫn tới biểu hiện thành công các kháng thể được khử fucoza hóa tương đối cao mang oligosacarit Fc dạng phức hai râu như đối chứng có nồng độ thẩm thấu của môi trường nuôi cấy (Konno *và cộng sự*, (2012) *Cytotechnology (Công nghệ tế bào)* 64:249-65), ứng dụng dòng CHO biến thể Lec13 làm dòng tế bào chủ (Shields và cộng sự, (2002) *J Biol*

Chem (Tạp chí Sinh hóa học) 277:26733-26740), ứng dụng dòng CHO biến thể EB66 làm dòng tế bào chủ (Olivier *và cộng sự, Mabs (Các kháng thể đơn dòng)*;2(4), 2010; Chế bản điện tử trước khi in bản giấy; PMID:20562582), ứng dụng dòng tế bào của tế bào lai của chuột YB2/0 làm dòng tế bào chủ (Shinkawa *và cộng sự,* (2003) *J Biol Chem (Tạp chí Sinh hóa học)* 278:3466-3473), đưa ARN can thiệp có kích thước nhỏ đặc hiệu kháng gen α 1,6-fucosyltrasferaza (*FUT8)* (Mori và cộng sự, (2004) *Biotechnol Bioeng (Công nghệ sinh học và Kỹ thuật sinh học)*88:901-908), hoặc đồng biểu hiện β-1,4-*N*-axetylglucozaminyltransferaza III và Golgi α-mannosiđaza II hoặc chất ức chế alpha-mannosiđaza I hiệu lực cao, kifunensin (Ferrara *và cộng sự, J Biol Chem (Tạp chí Sinh hóa học)*281:5032-5036, 2006, Ferrara *và cộng sự,* (2006)*Biotechnol Bioeng (Công nghệ sinh học và Kỹ thuật sinh học)*93:851-861; Xhou *và cộng sự,* (2008) *Biotechnol Bioeng (Công nghệ sinh học và kỹ thuật sinh học)* 99:652-65).

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm ít nhất một thay thế trong vùng Fc của kháng thể làm tăng cường chức năng thực thi của kháng thể.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm ít nhất một thay thế trong Fc của kháng thể tại vị trí axit amin 236, 239, 243, 256, 267, 268, 290, 292, 298, 300, 305, 312, 324, 326, 330, 332, 333, 334, 345, 360, 339, 378, 396 hoặc 430.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm ít nhất một thay thế trong Fc của kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm G236A, S239D, F243L, T256A, K290A, R292P, S298A, Y300L, V305L, K326A, A330K, I332E, E333A, K334A, A339T, P396L, S267E, H268F, S324T, K326A, K326W, E333A, E345K, E345Q, E345R, E345Y, E430S, E430F và E430T.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế bao gồm ít nhất một thay thế trong Fc của kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm S239D/I332E, S298A/E333A/K334A, F243L/R292P/Y300L, F243L/R292P/Y300L/P396L, F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L, G236A/S239D/I332E, K326A/E333A, K326W/E333A, H268F/S324T, S267E/H268F, S267E/S324T và S267E/H268F/S324T.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế có cấu trúc polysacarit dạng hai râu với hàm lượng fucoza bằng khoảng từ 0% đến khoảng 15%, ví dụ 15%, 14%, 13%, 12%, 11% 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc 0%.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế có cấu trúc polysacarit dạng hai râu với hàm lượng fucoza bằng khoảng 50%, 40%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc 0%.

Các thay thế trong Fc và hàm lượng fucoza giảm có thể làm tăng hoạt tính ADCC của các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc PD-1 của sáng chế. Các kháng thể TIM-3 hoặc PD-1 với hoạt tính ADCC, ADCP và/hoặc CDC được tăng cường có thể hữu ích trong điều trị các bệnh nhân mắc các khối u biểu hiện TIM-3 và/hoặc PD-1, bao gồm các bệnh lý huyết học ác tính.

"Hàm lượng fucoza" có nghĩa là lượng monosacarit fucoza trong mạch đường tại Asn297. Lượng tương đối của fucoza là phần trăm của cấu trúc chứa fucoza so với toàn bộ cấu trúc glyco. Chúng có thể được đặc trưng hóa và định lượng bằng nhiều phương pháp, ví dụ: 1) sử dụng MALDI-TOF của mẫu được xử lý bằng N-glycosiđaza F (ví dụ các cấu trúc phức, lai và các cấu trúc mannoza thấp và cao) như được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2008/077546; 2) bằng cách giải phóng enzym của các polysacarit Asn297 với việc sau đó dẫn xuất và phát hiện/định lượng bằng HPLC (UPLC) bằng huỳnh quang và/hoặc HPLC-MS (UPLC-MS); 3) phân tích protein còn nguyên vẹn của mAb tự nhiên hoặc bị khử, có xử lý hoặc không xử lý polysacarit Asn297 bằng Endo S hoặc enzym khác cắt giữa monosacarit GlcNAc thứ nhất và thứ hai, để fucoza gắn vào GlcNAc thứ nhất; 4) thủy phân mAb thành các peptit cấu tử bằng cách xử lý bằng enzym (ví dụ, trypsin hoặc enđopeptiđaza Lys-C), và sau đó phân tách, phát hiện và định lượng bằng HPLC-MS (UPLC-MS) hoặc 5) tách oligosacarit của mAb từ protein của mAb bằng cách khử đường ra khỏi glycogen bằng enzym đặc hiệu với PNGase F tại Asn 297. Oligosacarit được giải phóng có thể được gắn nhãn với nhóm huỳnh quang, được tách và nhận dạng bằng các kỹ thuật bổ sung khác nhau cho phép biểu thị đặc điểm tinh của các cấu trúc polysacarit bằng khối phổ sử dụng kỹ thuật giải hấp laser hỗ trợ bởi chất nền (MALDI) bằng cách so sánh các khối thực nghiệm với các khối lý thuyết, xác định mức sialyl hóa bằng HPLC trao đổi ion (GlycoSep C), tách và định lượng các dạng oligosacarit theo các tiêu chí ưa nước bằng HPLC pha thường (GlycoSep N), và tách và định lượng các dạng oligosacarit bằng điện di mao quản - huỳnh quang cảm ứng laser (HPCE-LIF) hiệu năng cao.

"Fucoza thấp" hay "hàm lượng fucoza thấp" chỉ các kháng thể có hàm lượng fucoza bằng khoảng 0% - 15%.

"Fucoza bình thường" hay "hàm lượng fucoza bình thường" chỉ các kháng thể có hàm lượng fucoza bằng khoảng trên 50%, thông thường bằng khoảng trên 60%, 70%, 80% hoặc trên 85%.

Các kháng thể theo sáng chế có thể được điều hòa sau khi dịch mã bằng các quy trình như glycosyl hóa, isome hóa, khử đường ra khỏi glycogen hoặc điều hòa cộng hóa trị xảy ra phi tự nhiên như bổ sung các gốc polyetylen glycol (pegylation) và điều hòa bằng cách liên kết với chất béo (lipidation). Các điều hòa này có thể xảy ra *trong cơ thể sống* hoặc *trong ống nghiệm.* Ví dụ, các kháng thể theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được tiếp hợp vào polyetylen glycol (tiếp hợp với PEG) để tăng mức dược động học của chúng. Có thể thực hiện tiếp hợp bằng các kỹ thuật mà những người có trình độ trong ngành đã biết. Việc tiếp hợp các kháng thể điều trị với PEG đã được chứng tỏ là làm tăng cường dược lực học trong khi không làm ảnh hưởng đến chức năng (Knigh *và cộng sự (2004), Plateles (Tiểu cầu)* 15:409-18; Leong *và cộng sự (2001), Cytokine* 16:106-19; Yang *và cộng sự (2003), Protein Eng (Tạo dựng protein)* 16:761-70).

Các kháng thể theo sáng chế có thể được điều hòa để tăng tính bền, tính chọn lọc, phản ứng chéo, ái lực, tính sinh miễn dịch hoặc các đặc tính sinh học hoặc lý sinh mong muốn khác đều thuộc phạm vi của sáng chế. Độ bền của kháng thể chịu sự ảnh hưởng bởi một số yếu tố, bao gồm (1) sự bao bọc từ lõi từng miền riêng biệt ảnh hưởng đến độ bền từ bên trong của chúng, (2) tương tác giao diện protein/protein tác động lên sự tạo thành cặp HC và LC, (3) hủy bỏ các đơn phân phân cực và tích điện, (4) mạng liên kết H đối với các gốc phân cực và tích điện; và (5) phân bổ đơn phân phân cực và tích điện trên bề mặt giữa các lực liên phân tử và bên trong phân tử khác (Worn *và cộng sự,* (2001) J Mol Bio (Tạp chí sinh học phân tử) 305:989-1010). Có thể nhận dạng các đơn phân gây bất ổn cấu trúc tiềm năng dựa trên cấu trúc tinh thể của kháng thể hoặc bằng cách tạo mô hình phân tử trong một số trường hợp nhất định, và có thể kiểm tra tác động của các đơn phân này đối với độ bền của kháng thể bằng cách tạo và đánh giá biến thể mang đột biến trong các đơn phân được nhận dạng. Một trong các cách làm tăng độ bền kháng thể là nâng điểm giữa chuyển hóa nhiệt (T_m) được đo bằng Phân tích nhiệt quét vi sai (Differential scanning calorimetry, DSC). Nhìn chung, T_m protein tương quan với độ bền của nó và tương quan nghịch với độ nhạy của nó đối với sự duỗi ra và biến tính trong dung dịch và các quy trình phân hủy tùy thuộc vào xu hướng duỗi ra của protein (Remmele *và cộng sự* (2000) *Biopharm (Dược phẩm sinh học)* 13:36-46). Một số nghiên cứu phát hiện mối tương quan giữa sự xếp hạng độ bền vật lý của các chế phẩm được đo độ bền nhiệt bằng DSC và độ

bền vật lý được đo bằng các phương pháp khác (Gupta *và cộng sự* (2003) *AAPS PharmSci 5E8;* Zhang *và cộng sự,* (2004) *J Pharm Sci (Tạp chí Khoa học dược)* 93:3076-89; Maa *và cộng sự*, (1996) *Int J Pharm (Tạp chí dược quốc tế)* 140:155-68; Bedu-Addo *và cộng sự*, (2004) *Pharm Res (Nghiên cứu dược)* 21:1353-61; Remmele *và cộng sự,* (1997) *Pharm Res (Nghiên cứu dược)* 15:200-8). Các nghiên cứu chế phẩm cho rằng T_m của Fab có bao hàm về độ bền vật lý dài hạn của kháng thể đơn dòng tương ứng.

Lysin đầu C (CTL) có thể bị loại bỏ từ các kháng thể được tiêm bởi các peptiđaza carboxy lưu hành nội sinh trong dòng máu (Cai *và cộng sự*, (2011) *Biotechnol Bioeng (Công nghệ sinh học và Kỹ thuật sinh học)* 108:404-412). Trong quá trình chế tạo, có thể kiểm soát việc loại bỏ CTL đến mức thấp hơn mức tối đa bằng cách kiểm soát nồng độ của Zn^{2+} ngoại bào, EDTA hoặc EDTA – Fe^{3+} như được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US20140273092. Hàm lượng CTL trong các kháng thể có thể được đo bằng các phương pháp đã biết.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế có hàm lượng lysin đầu C bằng từ khoảng 10% đến khoảng 90%, khoảng 20% đến khoảng 80%, khoảng 40% đến khoảng 70%, khoảng 55% đến khoảng 70%, hoặc khoảng 60%.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế có hàm lượng lysin đầu C bằng khoảng 0%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc 100%.

Các phương pháp tạo các kháng thể tương đồng, các kháng thể có điều hòa bảo thủ, và các kháng thể được kiến tạo và điều hòa

Có thể tạo kháng thể theo sáng chế có các trình tự axit amin thay đổi so với các kháng thể mẹ bằng các kỹ thuật tạo dòng và biểu hiện tiêu chuẩn. Ví dụ, gây đột biến tại chỗ hoặc gây đột biến qua trung gian PCR có thể được thực hiện để đưa (các) đột biến vào, và tác dụng đối với liên kết kháng thể, hoặc đặc tính quan tâm khác, có thể được đánh giá bằng các phương pháp đã biết và các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này trong các Ví dụ.

Các allotyp kháng thể

Kháng thể theo sáng chế có thể là các lớp kháng thể (isotype) IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế là lớp kháng thể IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế là lớp kháng thể IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế là lớp kháng thể IgG3.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế là lớp kháng thể IgG4.

Tính sinh miễn dịch của các kháng thể điều trị liên quan đến nguy cơ tăng cao các phản ứng liên quan đến tiêm truyền và giảm thời gian đáp ứng điều trị (Baert *và cộng sự,* (2003) *N Engl J Med (Tạp chí y khoa New England)* 348:602-08). Mức độ mà các kháng thể điều trị cảm ứng đáp ứng miễn dịch ở vật chủ có thể được xác định một phần bởi allotyp của kháng thể (Stickler *và cộng sự,* (2011) *Genes và Immunity (Gen và miễn dịch)* 12:213-21). Allotyp kháng thể liên quan đến các biến đổi trình tự axit amin ở các vị trí cụ thể tại các trình tự vùng hằng định của kháng thể.

Bảng 6 trình bày các allotyp IgG1, IgG2 và IgG4 được chọn.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế là allotyp G2 m(n), G2 m(n-), G2 m(n)/(n-), nG4 m(a), G1 m(17) hoặc G1 m(17,1).

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế là allotyp G2 m(n), G2 m(n-), G2 m(n)/(n-), nG4 m(a), G1 m(17) hoặc G1 m(17,1).

Theo một số phương án, các kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi của sáng chế là allotyp G2 m(n), G2 m(n-), G2 m(n)/(n-), nG4 m(a), G1 m(17) hoặc G1 m(17,1).

Bảng 6.

Allotyp	Các đơn phân axit amin ở các vị trí khác nhau (đánh số đơn phân: Chỉ mục EU)							
	IgG2		IgG4		IgG1			
	189	282	309	422	214	356	358	431
G2 m(n)	T	M						
G2 m(n-)	P	V						
G2 m(n)/(n-)	T	V						
nG4 m(a)			L	R				
G1 m(17)					K	E	M	A
G1 m(17,1)					K	D	L	A

Các kháng thể kháng iđiotyp

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết với kháng thể theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể kháng PD-1 của sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 51.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 54.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 55.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 57.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 44 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 46 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 58.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 59.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 60.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 61.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 62.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 63 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 145 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 148 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 157.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 147 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 149 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 158.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 150 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 151 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 152 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 153 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 154 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Theo một số phương án, kit bao gồm kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

Theo một số phương án, kit bao gồm kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng iđiotyp liên kết đặc hiệu với kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173.

Theo một số phương án, kháng thể kháng iđiotyp được sử dụng để phát hiện mức kháng thể điều trị (ví dụ, các kháng thể kháng PD-1, kháng TIM-3 hoặc kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này) có trong mẫu.

Kháng thể kháng iđiotyp (Id) là kháng thể nhận biết các yếu tố quyết định kháng nguyên (*ví dụ* paratope hoặc các CDR) của kháng thể. Kháng thể Id có thể ức chế kháng nguyên hoặc không ức chế. Id ức chế kháng nguyên có thể được sử dụng để phát hiện kháng thể tự do trong mẫu (ví dụ, kháng thể kháng PD-1, kháng TIM-3 hoặc kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này). Id không ức chế có thể được sử dụng để phát hiện toàn bộ kháng thể (tự do, liên kết một phần với kháng nguyên, hoặc liên kết hoàn toàn với kháng nguyên) trong mẫu. Kháng thể Id có thể được điều chế bằng cách tạo miễn dịch cho động vật bằng kháng thể mà kháng thể kháng Id được điều chế cho nó.

Kháng thể kháng Id cũng có thể được sử dụng như chất sinh miễn dịch để cảm ứng đáp ứng miễn dịch ở động vật khác, tạo ra kháng thể được gọi là kháng thể chống kháng Id. Kháng thể chống kháng Id có thể đồng nhất về epitope với kháng thể đơn dòng gốc, kháng

thể này cảm ứng kháng Id. Vì vậy, bằng cách sử dụng các kháng thể cho các yếu tố quyết định iđiotyp của kháng thể đơn dòng, có thể nhận dạng các dòng khác biểu hiện các kháng thể có tính đặc hiệu đồng nhất. Các kháng thể kháng Id có thể được biến đổi (do đó tạo ra các biến thể của kháng thể kháng Id) và/hoặc được dẫn xuất bằng kỹ thuật phù hợp bất kỳ, như các kỹ thuật được mô tả trong bản mô tả này về các kháng thể liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc TIM-3 hoặc kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Liên hợp miễn dịch

"Liên hợp miễn dịch" chỉ kháng thể theo sáng chế được liên hợp với một hoặc nhiều phân tử không tương đồng.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được liên hợp với một hoặc nhiều chất gây độc tế bào hoặc chất tạo ảnh.

Các chất gây độc tế bào ví dụ bao gồm các chất hoặc thuốc hóa trị liệu, các chất ức chế tăng trưởng, các độc tố (ví dụ, độc tố protein, độc tố hoạt tính enzym có nguồn gốc vi khuẩn, nấm, thực vật, hoặc động vật, hoặc các mảnh của nó), và các chất đồng vị phóng xạ.

Các chất gây độc tế bào có thể là một hoặc nhiều loại thuốc, như là maytansinoid (xem, ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,208,020, 5,416,06), auristatin như các gốc thuốc monomethylauristatin DE và DF (MMAE và MMAF) (xem, ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,635,483 và 5,780,588, và 7,498,298), dolastatin, calicheamicin hoặc chất dẫn xuất của nó (xem, ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,712,374, 5,714,586, 5,739, 116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001, và 5,877,296; Hinman *và cộng sự,* (1993) *Cancer Res (Nghiên cứu ung thư)* 53:3336-3342; và Lode *và cộng sự,* (1998) *Cancer Res (Nghiên cứu ung thư)* 58:2925-2928); anthracycline như daunomycin hoặc doxorubicin (xem, ví dụ, Kratz *và cộng sự,* (2006) *Current Med. Chem. (Hóa dược ngày nay)*,13:477-523; Jeffrey *và cộng sự,* (2006) Bioorganic & *Med Chem Letters (Thư tín về hóa sinh hữu cơ và hoá dược)* 16:358-362; Torgov *và cộng sự,* (2005) *Bioconj Chem* (Hóa học liên hợp sinh học) 16:717-721; Nagy *và cộng sự*, (2000) *Proc Natl Acad Sci* USA *(Kỷ yếu Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia Hoa Kỳ)* 97:829-834; Dubowchik và cộng sự, Bioorg. & Med. Chem. Letters *(Thư tín về hóa sinh hữu cơ và hoá dược)*12: 1529-1532 (2002); King *và cộng sự,* (2002) *J Med Chem (Tạp chí Hóa dược)* 45:4336-4343; và Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,630,579), metotrexat, vindesine, taxan như docetaxel, paclitaxel, larotaxel, tesetaxel, và ortataxel.

Chất gây độc tế bào cũng có thể là độc tố hoạt tính enzym hoặc mảnh của nó, như chuỗi A bệnh bạch hầu, các mảnh hoạt tính không liên kết của độc tố bạch hầu, chuỗi A ngoại độc tố (từ Pseudomonas aeruginosa), chuỗi A rixin, chuỗi A modeccin, alpha-sarcin, protein Aleurites fordii, dianthin, protein Phytolaca americana (Thương lục Mỹ) (PAPI, PAPII, và PAP-S), chất ức chế từ mướp đắng, curcin, crotin, chất ức chế từ cỏ bồ hòn, gelonin, mitogellin, restrictoxin, phenomyxin, enomyxin, và tricothecene.

Chất gây độc tế bào hoặc chất tạo ảnh cũng có thể là chất đồng vị phóng xạ. Ví dụ về các chất đồng vị phóng xạ bao gồm Ac-225, At-211, 1-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, Pb-212 và các đồng vị phóng xạ của Lu. Khi liên hợp phóng xạ được sử dụng để phát hiện, liên hợp có thể bao gồm nguyên tử phóng xạ cho các nghiên cứu xạ hình, ví dụ Tc-99 m hoặc I-123, hoặc nhãn spin để tạo ảnh cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) (còn được gọi là tạo ảnh cộng hưởng từ, mri), như I-123, I-131, In-111, F-19, C-13, N-15 hoặc O-17.

Các liên hợp của các kháng thể theo sáng chế và phân tử không tương đồng có thể được tạo bằng cách sử dụng các chất ghép cặp protein hai chức như N-sucxinimiđyl-3-(2-pyriđylđithio) propionat (SPDP), sucxinimiđyl-4-(N-maleimiđometyl) xyclohexan-l-carboxylat (SMCC), iminothiolane (IT), các chất dẫn xuất hai chức của imiđoeste (như đimetyl adipimidate HQ), este hoạt tính (như đisucxinimiđyl suberat), alđehyt (như glutaralđehyt), các hợp chất bis-aziđo (như bis (p-aziđobenzoyl) hexanđiamin), các chất dẫn xuất bis-điazoni (như bis-(p-điazonibenzoyl)-etylenđiamin), điisoxyanat (như toluen 2,6-điisoxyanat), và các hợp chất bis-flo hoạt tính (như l,5-điflo-2,4-đinitrobenzen). Ví dụ, độc tố miễn dịch rixin có thể được điều chế theo mô tả trong Vitetta *và cộng sự,* (1987) *Science (Khoa học)* 238: 1098. Axit l-isothioxyanatobenzyl-3-metylđietylen triaminpentaaxetic được gắn nhãn Carbon- 14 (MX- DTPA) là chất tạo chelat để liên hợp nucleotit phóng xạ với kháng thể. Xem, ví dụ, W094/11026. Cầu nối có thể là "cầu nối có thể phân chia" hỗ trợ phóng thích thuốc gây độc tế bào trong tế bào. Ví dụ, cầu nối không bền trong axit, cầu nối nhạy peptiđaza, cầu nối photolabile (không ổn định khi tiếp xúc với ánh sáng), cầu nối đimetyl hoặc cầu nối chứa đisulfua (Chari *và cộng sự,* (1992) *Cancer Res (Nghiên cứu ung thư)* 52: 127-131; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,208,020) có thể được sử dụng.

Các liên hợp của các kháng thể theo sáng chế và phân tử không tương đồng có thể được điều chế với các thuốc thử cầu nối chéo như BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, sulfo-EMCS, sulfo-GMBS, sulfo-KMUS, sulfo-MBS, sulfo-SIAB, sulfo-SMCC, và sulfo- SMPB, và SVSB (sucxinimiđyl-(4-

vinylsulfon)benzoat) có sẵn trên thị trường (ví dụ, từ Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A).

Sáng chế còn đề xuất liên hợp miễn dịch bao gồm kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế liên kết với thuốc điều trị hoặc chất tạo ảnh.

Sáng chế còn đề xuất liên hợp miễn dịch bao gồm kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế liên kết với thuốc điều trị hoặc chất tạo ảnh.

Sáng chế còn đề xuất liên hợp miễn dịch bao gồm kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi của sáng chế liên kết với thuốc điều trị hoặc chất tạo ảnh.

Tạo các kháng thể đơn đặc hiệu của sáng chế

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế là kháng thể người.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế là kháng thể được nhân hóa.

Các kháng thể đơn đặc hiệu của sáng chế trong bản mô tả này (ví dụ các kháng thể liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc TIM-3) có thể được tạo bằng các kỹ thuật khác nhau. Ví dụ, có thể sử dụng phương pháp tế bào lai của Kohler và Milstein, *Nature (Tự nhiên)* 256:495, 1975 để tạo các kháng thể đơn dòng. Trong phương pháp tế bào lai, chuột nhắt hoặc động vật chủ khác, như chuột hamster, chuột hoặc khỉ, được tạo miễn dịch bằng PD-1 hoặc TIM-3 hoặc các mảnh PD-1 hoặc TIM-3 của người hoặc khỉ, như miền ngoại bào của PD-1 hoặc TIM-3, sau đó là dung hợp các tế bào lá lách từ các động vật được tạo miễn dịch bằng các tế bào u tủy, sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn để hình thành các tế bào lai (Gooding, Monoclonal Antibodies: Principles và Practice (Kháng thể đơn dòng: Nguyên lý và thực hành), tr.59-103 (Academic Press, 1986)). Các dòng tế bào vô tính phát sinh từ các tế bào lai bất tử đơn được sàng lọc để tạo ra các kháng thể có các đặc tính mong muốn, như tính đặc hiệu của liên kết, có hoặc không có phản ứng chéo, và ái lực đối với kháng nguyên.

Các động vật chủ khác nhau có thể được sử dụng để tạo các kháng thể theo sáng chế. Ví dụ, có thể sử dụng chuột Balb/c để tạo kháng thể kháng PD-1 hoặc TIM-3 người của chuột. Kháng thể tạo từ chuột Balb/c và các động vật không phải là người khác có thể được nhân hóa bằng các công nghệ khác nhau để tạo nhiều trình tự giống người hơn.

Các kỹ thuật nhân hóa ví dụ bao gồm việc chọn khung chất nhận của người đã được biết tới và bao gồm kỹ thuật ghép CDR (Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 5,225,539), ghép SDR (Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 6,818,749), Tái tạo bề mặt (Padlan, *Mol Immunol (Miễn dịch học phân tử)* 28:489-499, 1991), Tái tạo bề mặt bằng các đơn phân quyết định đặc hiệu (Bằng sáng chế Hoa

Kỳ Số công bố 2010/0261620), thích ứng với khung của người (Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8,748,356) hoặc siêu nhân hóa (Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 7,709, 226). Trong các phương pháp này, các CDR của các kháng thể mẹ được chuyển đến các khung của người mà có thể được chọn dựa trên tính tương đồng tổng thể của chúng đối với các khung mẹ, dựa trên đồng dạng trong chiều dài hoặc cấu trúc hợp chuẩn của CDR khung, hoặc kết hợp của chúng.

Các kháng thể nhân hóa có thể được tối ưu hóa hơn nữa để cải thiện tính chọn lọc hoặc ái lực đối với kháng nguyên mong muốn bằng cách hợp nhất các đơn phân đỡ khung thay đổi để bảo toàn ái lực liên kết (đột biến ngược) bằng các kỹ thuật như các kỹ thuật đã mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO1090/007861 và WO1992/22653, hoặc bằng cách đưa biến đổi vào CDR bất kỳ để ví dụ, cải thiện ái lực của kháng thể.

Có thể sử dụng động vật biến đổi gen, như chuột nhắt hoặc chuột mang lôcut globulin miễn dịch (lg) người trong bộ gen của chúng để tạo các kháng thể người kháng lại protein đích, và đã được trình bày trong, ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,150,584, Bằng sáng chế quốc tế Số công bố Số công bố WO99/45962, Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2002/066630, WO2002/43478, WO2002/043478 và WO1990/04036, Lonberg *và cộng sự* (1994) *Nature (Tự nhiên)* 368:856-9; Green *và cộng sự* (1994), *Nature Genet. (Di truyền học tự nhiên)* 7:13-21; Green & Jakobovits (1998) *Exp. Med. (Y học thực nghiệm)* 188:483-95; Lonberg và Huszar (1995) *Int Rev Immunol (Tạp chí miễn dịch học quốc tế)* 13:65-93; Bruggemann *và cộng sự,* (1991) *Eur J Immunol (Tạp chí miễn dịch học châu Âu),* 21:1323-1326; Fishwild *và cộng sự,* (1996) *Nat Biotechnol* 14:845-851; Mendez *và cộng sự,* (1997) *Nat Genet (Di truyền học tự nhiên)* 15:146-156; Green (1999), *J Immunol Methods (Tạp chí Phương pháp miễn dịch học),* 231:11-23; Yang *và cộng sự,* (1999) *Cancer Res (Nghiên cứu bệnh ung thư)* 59:1236-1243; Brüggemann và Taussig (1997) *Curr Opin Biotechnol (Quan niệm hiện nay về công nghệ sinh học)* 8:455-458; Lôcut globulin miễn dịch nội sinh trong động vật này có thể bị phá vỡ hoặc bị làm mất, và ít nhất một phần hoặc toàn bộ lôcut globulin miễn dịch người có thể được đưa vào bộ gen động vật này sử dụng kỹ thuật tái tổ hợp tương đồng hoặc không tương đồng, sử dụng nhiễm sắc thể chuyển đoạn, hoặc sử dụng gen nhỏ. Các công ty như Regeneron (http://_www_regeneron_com), Harbour Antibodies (http://_www_harbourantibodies_com), Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) (http://_www_omtinc_net), KyMab (http://_www_kymab_com), Trianni (http://_www.trianni_com) và Ablexis (http://_www_ablexis_com) có thể cam kết cung cấp kháng thể người được định hướng kháng lại kháng nguyên chọn lọc sử dụng công nghệ như mô tả ở phần trên.

Có thể chọn kháng thể người từ thư viện biểu hiện trên thực khuẩn, trong đó thực khuẩn được kiến tạo để biểu hiện globulin miễn dịch người hoặc các phần của chúng như Fab, kháng thể đơn chuỗi (scFv), hoặc các vùng biến đổi kháng thể tạo thành cặp hoặc không tạo cặp (Knappik *và cộng sự,* (2000) *J Mol Biol (Tạp chí sinh học phân tử)* 296:57-86; Krebs *và cộng sự,* (2001) *J Immunol Meth (Tạp chí Phương pháp miễn dịch học)* 254:67-84; Vaughan *và cộng sự,* (1996) *Nature Biotechnology* 14:309-314; Sheets *và cộng sự (1998), PITAS (HOA KỲ)* 95:6157-6162; Hoogenboom và Winter, (1991) *J Mol Biol (Tạp chí sinh học phân tử)* 227:381; Marks *và cộng sự,* (1991) *J Mol Biol (Tạp chí sinh học phân tử)* 222:581). Các kháng thể theo sáng chế có thể được phân lập, ví dụ, từ thư viện biểu hiện trên thực khuẩn biểu hiện vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể là protein dung hợp với protein áo pIX của thực khuẩn như được mô tả trong Shi *và cộng sự,* (2010) *J Mol Biol (Tạp chí sinh học phân tử)* 397:385-96, và Bằng sáng chế quốc tế số công bố WO09/085462). Các thư viện có thể được sàng lọc về sự liên kết thực khuẩn với PD-1 hoặc TIM-3 người và/hoặc khỉ đuôi dài và các dòng tế bào dương tính thu được có thể được đặc trưng hóa hơn, các Fab phân lập từ dung dịch thủy phân dòng tế bào, và được biểu hiện là IgG với toàn bộ chiều dài. Phương pháp biểu hiện trên thực khuẩn này để phân lập kháng thể người được mô tả, ví dụ trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ các số 5,223,409, 5,403,484, 5,571,698, 5,427,908, 5, 580,717, 5,969,108, 6,172,197, 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 và 6,593,081.

Có thể thực hiện điều chế kháng nguyên gây miễn dịch và sản xuất kháng thể đơn dòng bằng kỹ thuật phù hợp bất kỳ, như sản xuất protein tái tổ hợp. Có thể cho động vật sử dụng kháng nguyên gây miễn dịch dưới dạng protein tinh chế, hoặc hỗn hợp protein bao gồm toàn bộ tế bào hoặc phần chiết mô hoặc tế bào, hoặc kháng nguyên có thể được tạo *de novo (mới)* trong cơ thể động vật từ các axit nucleic mã hóa kháng nguyên nói trên hoặc một phần của nó.

Tạo các kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi của sáng chế

Có thể tạo các kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi của sáng chế (*ví dụ* các kháng thể đặc hiệu đôi bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3) bằng cách kết hợp các miền VH/VL liên kết với PD-1 với các miền VH/VL liên kết với TIM-3 được phân lập và đặc trưng hóa trong bản mô tả này. Hoặc, có thể kiến tạo các kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi bằng cách sử dụng các miền VH/VL từ các kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3 đơn đặc hiệu đã có sẵn công khai, và/hoặc bằng cách phối

trộn và làm khớp các miền VH/VL liên kết với PD-1 hoặc TIM-3 được nhận dạng trong bản mô tả này với các miền VH/VL liên kết với PD-1 hoặc TIM-3 có sẵn công khai.

Các ví dụ về các kháng thể kháng PD-1 có thể được sử dụng để kiến tạo các phân tử PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi là, ví dụ, các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ các số 5,897,862 và 7,488,802, và trong các Bằng sáng chế quốc tế WO2004/004771, WO2004/056875, WO2006/121168, WO2008/156712, WO2010/029435, WO2010/036959, WO2011/110604, WO2012/145493, WO2014/194302, WO2014/206107, WO2015/036394, WO2015/035606, WO2015/085847, WO2015/112900 và WO2015/112805. Ví dụ, các miền VH/VL của KEYTRUDA® (pembrolizumab) và OPDIVO® (nivolumab) có thể được sử dụng. Các miền VH/VL liên kết với PD-1 này có thể được hợp nhất vào các kháng thể đặc hiệu đôi bao gồm các miền VH/VL liên kết với TIM-3 được mô tả trong bản mô tả này và trong Bảng 3. Ví dụ, các miền VH/VL của các kháng thể TIM-3 TM3B103, TM3B105, TM3B107, TM3B108, TM3B109, TM3B113, TM3B189, TM3B190 và TM3B196 được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để tạo các kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Tương tự, các ví dụ về các kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng để kiến tạo các phân tử PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi là, ví dụ, các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế số công bố WO2011/155607, WO2013/006490 và WO2015/117002. Các miền VH/VL liên kết với TIM-3 này có thể được hợp nhất vào các kháng thể đặc hiệu đôi bao gồm các miền VH/VL liên kết với PD-1 được mô tả trong bản mô tả này và trong Bảng 2. Ví dụ, các miền VH/VL của các kháng thể PD-1 PD1B114, PD1B149, PD1B160, PD1B162, PD1B164, PD1B11, PD1B183, PD1B184, PD1B185, PD1B187, PD1B192, PD1B71, PD1B177, PD1B70, PD1B175, PD1B194, PD1B195, PD1B196, PD1B197, PD1B198, PD1B199, PD1B200, PD1B201, PD1B131 và PD1B132 được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để tạo các kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi.

Các kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi tạo thành có thể được thử nghiệm về tính liên kết của chúng với PD-1 và TIM-3, và về các đặc trưng chức năng mong muốn, như sự tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ và $CD4^+$ đặc hiệu kháng nguyên bằng các phương pháp trong bản mô tả này.

Các kháng thể đặc hiệu đôi của sáng chế bao gồm các kháng thể có cấu trúc kháng thể đầy đủ chiều dài.

Có thể tạo các kháng thể đặc hiệu đôi đầy đủ chiều dài của sáng chế, ví dụ, bằng cách trao đổi nhánh Fab (ví dụ, trao đổi nửa phân tử, trao đổi cặp chuỗi nặng - chuỗi nhẹ) giữa

hai kháng thể lưỡng trị đơn đặc hiệu bằng cách đưa các đột biến tại giao diện CH3 chuỗi nặng vào mỗi nửa phân tử để hỗ trợ hình thành dị đime của hai nửa phân tử kháng thể có tính đặc hiệu khác nhau *trong ống nghiệm* trong môi trường không có tế bào hoặc bằng cách đồng biểu hiện. Phản ứng trao đổi nhánh Fab là kết quả của phản ứng isome hóa liên kết đisulfua và sự phân ly-kết hợp các miền CH3. Các liên kết đisulfua chuỗi nặng trong các vùng bản lề của các kháng thể đơn đặc hiệu mẹ bị khử. Các xystein tự do thu được của một trong các kháng thể đơn đặc hiệu mẹ tạo thành liên kết đisulfua giữa các chuỗi nặng với các đơn phân xystein của phân tử kháng thể đơn đặc hiệu mẹ thứ hai và đồng thời các miền CH3 của các kháng thể mẹ được phóng thích và sửa chữa bởi quá trình phân ly-kết hợp. Các miền CH3 của các nhánh Fab có thể được kiến tạo để hỗ trợ quá trình dị đime hóa hơn là đồng đime hóa. Sản phẩm tạo thành là kháng thể đặc hiệu đôi có hai nhánh Fab hoặc hai nửa phân tử mỗi nửa liên kết với một epitope khác nhau. Các đột biến F405L trong một chuỗi nặng và K409R trong chuỗi nặng còn lại có thể được sử dụng trong các kháng thể IgG1. Đối với các kháng thể IgG2, IgG2 kiểu dại và kháng thể IgG2 có các thay thế F405L và R409K có thể được sử dụng. Để tạo các kháng thể đặc hiệu đôi, kháng thể lưỡng trị đơn đặc hiệu thứ nhất và kháng thể lưỡng trị đơn đặc hiệu thứ hai được kiến tạo để có đột biến F405L hoặc K409R tại miền Fc, các kháng thể được ủ cùng nhau trong các điều kiện khử đủ để cho phép các xystein trong vùng bản lề trải qua quá trình isome hóa liên kết đisulfua; từ đó tạo ra kháng thể đặc hiệu đôi bằng cách trao đổi nhánh Fab. Các điều kiện ủ nuôi cấy có thể được khôi phục lại tình trạng không khử. Ví dụ về các chất khử có thể được sử dụng là 2-mercaptoetylamin (2-MEA), đithiothreitol (DTT), đithioerythritol (DTE), glutathion, tris(2carboxyetyl)phosphin (TCEP), L-xystein và beta-mercaptoetanol. Ví dụ, có thể ủ trong ít nhất 90 phút trong nhiệt độ ít nhất bằng 20°C với sự có mặt của ít nhất 25 mM 2-MEA hoặc với sự có mặt của ít nhất 0,5 mM đithiothreitol với độ pH bằng từ 5-8, ví dụ với độ pH bằng 7,0 hoặc độ pH bằng 7,4.

Các kháng thể đặc hiệu đôi cũng có thể được tạo bằng cách sử dụng các thiết kế như Knob-in-Hole (Genentech), CrossMAbs (Roche) và phân tử có thể ghép tĩnh điện (Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), LUZ-Y (Genentech), kháng thể Strand Exchange Engineered Domain (Miền kiến tạo trao đổi sợi) (SEEDbody)(EMD Serono), Biclonic (Merus).

Có thể sử dụng phương pháp "knob-in-hole" (nghĩa là mô hình gói các mạch bên của axit amin giữa các chuỗi xoắn alpha liền kề) (xem, ví dụ, Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO 2006/028936) để tạo các kháng thể đặc hiệu đôi đầy đủ chiều dài của sáng chế. Tóm tắt

như sau, các axit amin được chọn tạo thành giao diện của các miền CH3 trong IgG người có thể bị đột biến ở các vị trí tác động đến các tương tác của các miền CH3 để thúc đẩy việc tạo thành dị đime. Một axit amin có mạch bên nhỏ (hole - lỗ) được đưa vào chuỗi nặng của một kháng thể liên kết đặc hiệu với kháng nguyên thứ nhất và một axit amin có mạch bên lớn (knob - đầu núm) được đưa vào chuỗi nặng của một kháng thể liên kết đặc hiệu với kháng nguyên thứ hai. Sau khi đồng biểu hiện hai kháng thể, dị đime được tạo thành, là kết quả của tương tác ưu tiên của chuỗi nặng có "hole" ("lỗ") với chuỗi nặng có "knob" ("đầu núm"). Ví dụ về các cặp thay thế CH3 tạo thành đầu núm và lỗ là (được biểu hiện là vị trí điều hòa tại miền CH3 thứ nhất của chuỗi nặng thứ nhất/vị trí điều hòa tại miền CH3 thứ hai của chuỗi nặng thứ hai): T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S và T366W/T366S_L368A_Y407V.

Có thể sử dụng kỹ thuật CrossMAb để tạo các kháng thể đặc hiệu đôi đầy đủ chiều dài của sáng chế. CrossMAb, ngoài việc sử dụng phương pháp "knob-in-hole" để hỗ trợ trao đổi nhánh Fab, có một trong các nhánh nửa các miền CH1 và CL được trao đổi để đảm bảo sự cặp đôi chuỗi nhẹ chính xác của kháng thể đặc hiệu đôi tạo thành (xem, ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8,242,247).

Các kỹ thuật nối chuyển khác có thể được sử dụng để tạo các kháng thể đặc hiệu đôi đầy đủ chiều dài của sáng chế bằng cách trao đổi các miền biến đổi hoặc miền hằng định, hoặc cả hai miền giữa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ hoặc bên trong chuỗi nặng trong các kháng thể đặc hiệu đôi, trong một hoặc trong cả hai nhánh. Các trao đổi này bao gồm, ví dụ VH-CH1 với VL-CL, VH với VL, CH3 với CL và CH3 với CH1 như được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế các số công bố WO2009/080254, WO2009/080251, WO2009/018386 và WO2009/080252.

Có thể sử dụng các phương pháp khác như phương pháp thúc đẩy quá trình dị đime hóa chuỗi nặng bằng tương tác tĩnh điện bằng cách thay thế các đơn phân tích điện dương tại một mặt CH3 và các đơn phân tích điện âm tại mặt CH3 thứ hai, như được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US2010/0015133; Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US2009/0182127; Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US2010/028637, hoặc Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US2011/0123532. Trong các phương pháp khác, quá trình dị đime hóa có thể được thúc đẩy bởi các thay thế sau (được biểu hiện là các vị trí điều hòa tại miền CH3 thứ nhất của chuỗi nặng thứ nhất/vị trí điều hòa tại miền CH3 thứ hai của chuỗi nặng thứ hai): L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F,

L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F, hoặc T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W như được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US2012/0149876 hoặc Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US2013/0195849.

Có thể sử dụng kỹ thuật LUZ-Y để tạo các kháng thể đặc hiệu đôi của sáng chế. Trong kỹ thuật này, leuxin zipper được thêm vào đầu C của các miền CH3 để thúc đẩy cấu trúc dị đime từ các kháng thể đơn dòng mẹ được loại bỏ sau khi tinh chế như được mô tả tại Wranik *và cộng sự,* (2012) *J Biol Chem (Tạp chí Sinh hóa học)* 287(52): 42221-9.

Có thể sử dụng kỹ thuật SEEDbody để tạo các kháng thể đặc hiệu đôi của sáng chế. SEEDbodies có trong các miền hằng định của chúng các đơn phân IgG chọn lọc được thay thế bằng các đơn phân IgA để thúc đẩy quá trình dị đime hóa như được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số US20070287170.

Các đột biến thường được tạo ở cấp độ ADN đến cấp độ phân tử như miền hằng định của kháng thể bằng các phương pháp tiêu chuẩn.

Các kháng thể theo sáng chế có thể được kiến tạo thành các dạng kháng thể khác nhau đã được biết đến rộng rãi.

Theo một số phương án, các kháng thể đặc hiệu đôi bao gồm phân tử nhắm đích kép giống IgG tái tổ hợp, trong đó hai mạch của phân tử mỗi mạch chứa mảnh Fab hoặc một phần của mảnh Fab của ít nhất hai kháng thể khác nhau; các phân tử dung hợp IgG, trong đó các kháng thể IgG đầy đủ chiều dài được dung hợp với một mảnh Fab khác nữa hoặc các phần của mảnh Fab; các phân tử dung hợp Fc, trong đó các phân tử Fv đơn chuỗi hoặc các diabody ổn định được dung hợp với các miền hằng định của chuỗi nặng, các vùng Fc hoặc các phần của chúng; các phân tử dung hợp Fab, trong đó các mảnh Fab khác nhau được dung hợp cùng nhau; các kháng thể nền ScFv và diabody và chuỗi nặng (ví dụ, các kháng thể miền, nanobody (kháng thể đơn miền)) trong đó các phân tử Fv đơn chuỗi khác nhau hoặc các diabody khác nhau hoặc các kháng thể chuỗi nặng khác nhau (ví dụ, các kháng thể miền, nanobody) được dung hợp với nhau hoặc với phân tử protein hoặc chất mang khác.

Polynucleotit, vectơ và tế bào chủ

Sáng chế còn đề xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1, TIM-3 hoặc PD-1 và TIM-3 có các trình tự VH và VL nhất định, trong đó VH của kháng thể được mã hóa bởi polynucleotit thứ nhất và VL của kháng thể được mã hóa bởi polynucleotit thứ hai. Polynucleotit

có thể là axit đeoxynucleic bổ sung (ADN bổ sung), và có thể được tối ưu côđon để biểu hiện trong vật chủ phù hợp. Tối ưu hóa côđon là một kỹ thuật được biết đến rộng rãi.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa VH của kháng thể theo sáng chế, VL của kháng thể theo sáng chế, chuỗi nặng của kháng thể theo sáng chế hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa VH, VL, hoặc VH và VL của kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 63 hoặc 64.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 hoặc 65.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập bao gồm trình tự polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202 hoặc 203.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa VH, VL, hoặc VH và VL của kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa VH có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 16, 154 hoặc 172.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163 hoặc 173.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập bao gồm trình tự polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210 hoặc 211.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa HC1, LC1, HC2 hoặc LC2 của kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa HC1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 186, 187, 241, 242 hoặc 243.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa LC1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 188 hoặc 189.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa HC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 190, 191, 192, 244, 245, 246, 247 hoặc 248.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 193, 194 hoặc 195.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập bao gồm trình tự polynucleotit có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259 và 260.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 196 (PD1H170)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCG
TGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCGGCACCTTTAGCAGCTATGCGATTAGC
TGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATTATTCC
GATTTTTGACACCGCGAACTATGCGCAGAAATTTCAGGGCCGCGTGACCATTA
CCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGCAGC
GAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCCCTGGTCTCGCTGCGGCTTATGAT
ACTGGTTCCTTGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 197 (PD1L148)
GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGAGCCTGAGCCCGGGCGAACG
CGCGACCCTGAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCGTTCGCTCCTACCTGGCGTGGTA
TCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTGATCTACGACGCGAGCAATC
GTGCGACCGGCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCTCCGGTAGCGGCACCGATTTTA
CCCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAGC
AACGTAATTATTGGCCGCTGACCTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGAAATTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 198 (PD1H129)
GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCT
GAGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCGCCTTCAGCAGATACGACATGAGCT
GGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAAAGCGTGGCCTACATCTCTGGC
GGAGGCGCCAACACCTACTACCTGGACAACGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAG
CCGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCG
AGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCTCCCCCTACCTGAGCTACTTCGACGTGT
GGGGCCAGGGCACACTCGTGACCGTGTCATCT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 199 (PD1L62)
GAGATCGTGATGACCCAGAGCCCTGCCACCCTGTCCGTGTCTCCAGGCGAAAGA
GCCACCCTGAGCTGCAGAGCCAGCCAGAGCCTGAGCGACTACCTGCACTGGTAT

CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCAAGTCTGCCAGCCAGTC
CATCAGCGGCATCCCCGCCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGAGTTCAC
CCTGACAATCAGCAGCCTGCAGAGCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGAA
CGGCCACAGCTTCCCTTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG

SỐ ID TRÌNH TỰ: 200 (PD1H163)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCG
TGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCGGCACCTTCAAGTCCTATGTGATTCAT
TGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGTATTATCCC
AATTTTTGGCACCGCCAATTATGCGCAGAAATTTCAGGGCCGCGTGACCATTA
CCGCTGATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGCAGC
GAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGGTTATGTGCGGGCTACGGGCAT
GTTGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 201 (PD1L185)
GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGAGCCTGAGCCCGGGCGAACG
CGCGACCCTGAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCGTTAGCAATTATCTGGCGTGGTA
TCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTGATCTACGACGCCAGCAATC
GCGCGACCGGCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCTCCGGTAGCGGCACCGATTTTA
CCCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAGC
AACGTGCATATTGGCCGCTGACCTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGAAATTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 202 (PD1H164)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGCG
TGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCGGCACCTTCAGCGATTATGTGATTTCC
TGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGTATTATCCC
GATTTACGGGACCGCTAACTATGCGCAGAAATTTCAGGGCCGCGTGACCATTA
CCGCTGATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGAGCAGCCTGCGCAGC
GAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGGTACCCTCGACCGGACCGGGCA
TTTGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 203 (PD1L86)

GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGAGCCTGAGCCCGGGCGAACG
CGCGACCCTGAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCGTCTCCTCCTACCTTGCGTGGTA
TCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTGATCCACGACGCCTCTACGC
GTGCGACCGGCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCTCCGGTAGCGGCACCGATTTTA
CCCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAGC
AACGTAATTATTGGCCGCTCACCTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGAAATTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 (TM3H24)
GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCGGGCGGCAGCC
TGCGCCTGAGCTGCGCGGCAAGCGGCTTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGC
TGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGCGATTAGCG
GCAGCGGCGGCAGCACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATT
AGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGC
GGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGAAATCCCCGTACGCGCCCTTGGACT
ATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 205 (TM3L33)
GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGAGCCTGAGCCCGGGCGAACG
CGCGACCCTTAGCTGCCGTGCAAGTCAGAGTGTGAACGACTACCTGGCGTGGTA
TCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTGATTTATGATGCGAGCAACC
GCGCGACCGGCATTCCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTA
CCCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAGC
AGGGTGGTCACGCGCCGATCACCTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGAAATTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 206 (TM3H162)
GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCT
GAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCACCAGCTACTGGATGCAGT
GGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATGGGCGCCATCTATCCC
GGCGACGGCGACATCAGATACACCCAGAACTTCAAGGGCCAAGTGACCATCAG
CGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGTCCAGCCTGAAGGCCA
GCGACACCGCCATGTACTACTGTGCCAGATGGGAGAAGTCCACCACCGTGGTGC
AGCGGAACTACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCTAGT

SỐ ID TRÌNH TỰ: 207 (TM3L85)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAG
AGTGACCATCACATGCAAGGCCAGCGAGAACGTGGGCACCTTCGTGTCCTGGT
ATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAAC
AGATACACCGGCGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTT
CACCCTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCGG
CCAGAGCTACAGCTACCCCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG

SỐ ID TRÌNH TỰ: 208 (TM3H21)

GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCGGGCGGCAGCC
TGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCAACTATTGGATGAGC
TGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGCGATTAGCG
GCAGCGGCGGCAGCACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATT
AGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGC
GGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGAAAGATCATTGGGATCCCAATTTTTT
GGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 209 (PH9L1)

GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGGCACCCTGAGCCTGAGCCCGGGCGAACGC
GCGACCCTGAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCGTGAGCAGCAGCTATCTGGCGTGG
TATCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTGATTTATGGCGCGAGCAGC
CGCGCGACCGGCATTCCGGATCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTT
ACCCTGACCATTAGCCGCCTGGAACCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAGC
AGTATGGCAGCAGCCCGCTGACCTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGAAATTAAA

SỐ ID TRÌNH TỰ: 210 (TM3H65)

GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCGGGCGGCAGCC
TGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTTAGCGACTATTGGATGAGC
TGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGTGATCAAGT
ATAGCGGTGGCTCCAAATATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATT
AGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGC

GGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGAAAGAGCTGGAGGGGGTGTTCGACT
ATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 211 (TM3L12)
GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGGCACCCTGAGCCTGAGCCCGGGCGAACGC
GCGACCCTGAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCGTTAGCAATAGCACTCTGGCGTGG
TATCAGCAGAAACCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTGATTTATACTGCGAGCAGC
CGCGCGACCGGCATTCCGGATCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTT
ACCCTGACCATTAGCCGCCTGGAACCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAGC
AGTCTTACACATCTCCGTGGACTTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGAAATTAAA

Các trình tự polynucleotit mã hóa VH hoặc VL hoặc mảnh gắn kháng nguyên của chúng của kháng thể theo sáng chế, hoặc chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các kháng thể theo sáng chế có thể liên kết với một hoặc nhiều phần tử điều hòa, như vùng khởi động hoặc vùng tăng cường, cho phép biểu hiện trình tự nucleotit trong tế bào chủ dự định. Polynucleotit có thể là ADN bổ sung.

Sáng chế còn đề xuất vectơ bao gồm polynucleotit của sáng chế. Các vectơ này có thể là vectơ plasmit, vectơ vi rút, vectơ để biểu hiện vi rút Baculo, các vectơ nền gen nhảy hoặc vectơ bất kỳ phù hợp để đưa polynucleotit tổng hợp của sáng chế vào sinh vật hoặc nền di truyền đã cho bằng phương tiện bất kỳ. Ví dụ, các polynucleotit mã hóa các vùng biến đổi chuỗi nặng và/hoặc nhẹ của kháng thể theo sáng chế, có thể liên kết với miền hằng định, sẽ được đưa vào các vectơ biểu hiện. Các chuỗi nặng và/hoặc nhẹ có thể được tách dòng trong các vectơ biểu hiện giống nhau hoặc khác nhau. Các đoạn ADN mã hóa các chuỗi globulin miễn dịch có thể được liên kết với các trình tự kiểm soát trong (các) vectơ biểu hiện, đảm bảo biểu hiện của các polypeptit globulin miễn dịch. Các trình tự kiểm soát bao gồm trình tự tín hiệu, vùng khởi động (ví dụ, các vùng khởi động không tương đồng hoặc liên kết tự nhiên), các phần tử vùng tăng cường, các trình tự kết thúc phiên mã, được chọn để tương thích với tế bào chủ được chọn để biểu hiện kháng thể. Khi vectơ đã được hợp nhất vào vật chủ phù hợp, vật chủ được giữ trong các điều kiện phù hợp với biểu hiện mức cao của protein được mã hóa bởi polynucleotit hợp nhất.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 196 và 197.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 198 và 199.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 200 và 201.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 202 và 203.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 204 và 205.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 206 và 207.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 208 và 209.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 210 và 211.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 253 và 254.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 255 và 256.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 257 và 258.

Theo một số phương án, vectơ bao gồm polynucleotit có SỐ ID TRÌNH TỰ: 259 và 260.

Các vectơ biểu hiện phù hợp thông thường được nhân bản trong sinh vật chủ dưới dạng thể bổ sung hoặc dưới dạng một phần tích hợp của ADN nhiễm sắc thể của vật chủ. Nhìn chung, các vectơ biểu hiện chứa các dấu ấn chọn lọc như kháng ampixilin, kháng hygromyxin, kháng tetraxyclin, kháng kanamyxin hoặc kháng neomyxin để cho phép phát hiện các tế bào này biến nạp bằng các trình tự ADN mong muốn.

Các phần tử vùng tăng cường và vùng khởi động phù hợp đã được biết đến trong ngành. Đối với biểu hiện trong tế bào nhân thực, các vùng khởi động ví dụ bao gồm các phần tử vùng tăng cường và vùng khởi động gen globulin miễn dịch chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng. vùng khởi động sớm tức thì của vi rút cytomegalo ở người; vùng khởi động thymidine kinaza của vi rút herpes đơn dạng; vùng khởi động sớm và trễ SV40; vùng khởi động có mặt trong các

lặp lại đoạn cuối dài hạn từ vi rút retro; vùng khởi động metallothionein-I của chuột; và các vùng khởi động đặc hiệu mô khác nhau đã biết. Những người có trình độ trong ngành biết rõ cách lựa chọn vectơ và vùng khởi động phù hợp.

Các ví dụ về vectơ có thể được sử dụng là vi khuẩn: pBs, thể thực khuẩn, PsiX174, pBluescript SK, pBs KS, pNH8a, pNH16a, pNH18a, pNH46a (Stratagene, La Jolla, Calif., USA); pTrc99A, pKK223-3, pKK233-3, pDR540, và pRIT5 (Pharmacia, Uppsala, Sweden). Nhân thực: pWLneo, pSV2cat, pOG44, PXR1, pSG (Stratagene) pSVK3, pBPV, pMSG và pSVL (Pharmacia), pEE6.4 (Lonza) và pEE12.4 (Lonza).

Sáng chế còn đề xuất tế bào chủ bao gồm một hoặc nhiều vectơ của sáng chế. "Tế bào chủ" chỉ tế bào mà vectơ được đưa vào. Cần hiểu rằng thuật ngữ tế bào chủ không những chỉ tế bào chủ thể cụ thể mà còn chỉ thế hệ con của tế bào này, và cũng chỉ dòng tế bào ổn định được tạo từ tế bào chủ thể cụ thể. Do có thể xảy ra các điều hoà nhất định trong các thế hệ tiếp theo do các ảnh hưởng từ đột biến hoặc môi trường, thế hệ con có thể không đồng nhất với tế bào mẹ, nhưng vẫn trong phạm vi của thuật ngữ "tế bào chủ" sử dụng trong bản mô tả này. Các tế bào chủ có thể là tế bào nhân thực, tế bào nhân sơ, tế bào thực vật hoặc tế bào cổ khuẩn. *Escherichia coli*, trực khuẩn, như *Bacillus subtilis*, và các vi khuẩn đường ruột (enterobacteriaceae) khác, như Salmonella, Serratia, và các loại Pseudomonas khác nhau là các ví dụ về tế bào chủ nhân sơ. Các vi trùng khác, như men, cũng hữu ích cho việc biểu hiện. Nấm men Saccharomyces (ví dụ S. cerevisiae) và Pichia là các ví dụ về tế bào chủ men phù hợp. Các tế bào nhân thực, ví dụ, có thể có nguồn gốc là động vật có vú, côn trùng, gia cầm, hoặc các loại động vật khác. Các tế bào nhân thực nguồn gốc động vật có vú bao gồm các dòng tế bào bất tử như các dòng tế bào lai hoặc dòng tế bào u tủy như các dòng tế bào chuột SP2/0 (Bộ sưu tập giống chuẩn của Mỹ (American Type Culture Collection, ATCC), Manassas, VA, CRL-1581), NS0 (Bộ sưu tập châu Âu về nuôi cấy tế bào (European Collection of Cell Cultures, ECACC), Salisbury, Wiltshire, UK, ECACC No. 85110503), FO (ATCC CRL-1646) và Ag653 (ATCC CRL-1580). Ví dụ về dòng tế bào u tủy người là U266 (ATTC CRL-TIB-196). Các dòng tế bào hữu ích khác bao gồm các dòng tế bào có nguồn gốc từ tế bào buồng trứng chuột hamster Trung Quốc (CHO) như CHOK1SV (Lonza Biologics, Walkersville, MD), Potelligent® CHOK2SV (Lonza), CHO-K1 (ATCC CRL-61) hoặc DG44.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp tạo kháng thể theo sáng chế, bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ của sáng chế trong các điều kiện mà trong đó kháng thể được biểu hiện, và bước thu

hồi kháng thể được sản sinh từ tế bào chủ. Các phương pháp tạo kháng thể và tinh chế chúng được biết đến rộng rãi trong ngành. Khi đã được tổng hợp (bằng cách hóa học hoặc tái tổ hợp), toàn bộ kháng thể, các đime của chúng, các chuỗi nặng và/hoặc nhẹ riêng biệt, hoặc các mảnh kháng thể khác như VH và/hoặc VL, có thể được tinh chế theo các quy trình tiêu chuẩn, bao gồm kết tủa nhôm sulfat, cột ái lực, sắc ký cột, tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), điện di trên gel, v.v. (xem khái quát Scopes, Protein Purification (Phạm vi, tinh chế protein) (Springer-Verlag, N.Y., (1982)). Kháng thể chủ đề có thể hầu như là tinh khiết, ví dụ, tinh khiết ở mức ít nhất khoảng 80% đến 85%, ít nhất khoảng 85% đến 90%, ít nhất khoảng 90% đến 95%, hoặc ít nhất khoảng 98% đến 99%, hoặc tinh khiết hơn nữa, ví dụ, không có các chất nhiễm bẩn như mảnh vụn tế bào, các đại phân tử, v.v. ngoài kháng thể chủ đề.

Các trình tự polynucleotit của sáng chế có thể được hợp nhất vào các vectơ bằng các phương pháp sinh học phân tử tiêu chuẩn. Thực hiện biến nạp, nuôi cấy, biểu hiện kháng thể và tinh chế tế bào chủ bằng các phương pháp đã được biết đến rộng rãi. Phương án khác của sáng chế là phương pháp sản xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, bao gồm:

bước hợp nhất polynucleotit thứ nhất mã hóa VH của kháng thể và polynucleotit thứ hai mã hóa VL của kháng thể vào vectơ biểu hiện;

bước biến nạp tế bào chủ với vectơ biểu hiện;

bước nuôi cấy tế bào chủ trong môi trường nuôi cấy trong các điều kiện trong đó VL và VH được biểu hiện và tạo thành kháng thể; và

bước thu hồi kháng thể từ tế bào chủ hoặc môi trường nuôi cấy.

Phương án khác của sáng chế trong bản mô tả này là phương pháp sản xuất kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, bao gồm:

bước hợp nhất polynucleotit thứ nhất mã hóa VH của kháng thể và polynucleotit thứ hai mã hóa VL của kháng thể vào vectơ biểu hiện;

bước biến nạp tế bào chủ với vectơ biểu hiện;

bước nuôi cấy tế bào chủ trong môi trường nuôi cấy trong các điều kiện trong đó VL và VH được biểu hiện và tạo thành kháng thể; và

bước thu hồi kháng thể từ tế bào chủ hoặc môi trường nuôi cấy.

Các polynucleotit mã hóa các trình tự VH hoặc VL nhất định của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này, và theo một số phương án trong các phương án được đánh số được liệt kê dưới đây, có thể được hợp nhất vào các vectơ bằng các phương pháp sinh học phân

tử tiêu chuẩn. Thực hiện biến nạp, nuôi cấy, biểu hiện kháng thể và tinh chế tế bào chủ bằng các phương pháp đã được biết đến rộng rãi.

Dược phẩm/Phương thức sử dụng

Sáng chế đề xuất các dược phẩm bao gồm các kháng thể theo sáng chế và chất mang dược dụng. Để sử dụng trong điều trị, các kháng thể theo sáng chế có thể được điều chế làm dược phẩm chứa lượng hữu hiệu kháng thể làm hoạt chất trong chất mang dược dụng. "Chất mang" chỉ chất pha loãng, tá chất, tá dược, hoặc chất mang mà kháng thể theo sáng chế được sử dụng với nó. Các chất mang này có thể là chất lỏng, như nước và dầu, bao gồm chất lỏng của dầu hỏa, động vật, rau củ hoặc nguồn gốc tổng hợp, như dầu đậu phộng, dầu nành, dầu khoáng, dầu mè, v.v. Ví dụ, có thể sử dụng dung dịch muối đẳng trương 0,4% và glyxin 0,3%. Các dung dịch này vô trùng và thường không có vật chất dạng hạt. Chúng có thể được khử trùng bằng kỹ thuật khử trùng thông thường đã biết (*ví dụ*, lọc). Các chế phẩm có thể chứa chất phụ trợ dược dụng theo yêu cầu đối với các tình trạng sinh lý học liên quan như chất đệm và điều chỉnh pH, chất ổn định, chất làm dày, chất bôi trơn và chất tạo màu, v.v. Nồng độ của các kháng thể theo sáng chế trong dược phẩm này có thể thay đổi, từ nhỏ hơn khoảng 0,5%, thông thường đến ít nhất khoảng 1% lên đến mức 15 hoặc 20% khối lượng và có thể được lựa chọn chủ yếu theo liều lượng, thể tích chất lỏng, độ nhớt theo yêu cầu, v.v., theo đường dùng cụ thể đã chọn. Các chất mang và chế phẩm phù hợp, bao gồm các protein ở người khác, ví dụ, albumin huyết thanh người, được mô tả, ví dụ, trong, ví dụ, Remington: Science and Practice of Pharmacy (Khoa học và Thực hành về Dược), Ấn bản thứ 21, btv Troy, D.B., Lipincott Williams và Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Phần 5, Pharmaceutical Manufacturing (Sản xuất dược) tr. 691-1092, xem trang cụ thể 958-989.

Đường sử dụng của kháng thể theo sáng chế cho mục đích điều trị có thể là đường phù hợp bất kỳ truyền kháng thể đi vào vật chủ, như đường dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, trong da, trong cơ, trong màng bụng, trong tĩnh mạch hoặc dưới da, phổi, qua niêm mạc (miệng, trong mũi, trong âm đạo, trực tràng) sử dụng chế phẩm ở dạng viên nén, viên nang, dung dịch, bột, gel, hạt; và được chứa trong xi lanh, thiết bị được cấy ghép, bơm thẩm thấu, ống, bơm nhỏ; hoặc các phương tiện khác được chuyên gia trong lĩnh vực đã biết và chấp nhận trong ngành. Có thể thực hiện sử dụng thuốc theo vị trí cụ thể bằng cách, ví dụ, truyền thuốc trong khối u, trong khớp, trong phế quản, trong bụng, trong bao, trong sụn, trong hố, trong khoang, trong tiểu não, trong não thất, trong kết tràng, trong cổ tử cung, trong dạ dày, trong gan, trong tim, trong

xương, trong chậu hông, trong màng ngoài tim, trong màng bụng, trong màng phổi, trong tuyến tiền liệt, trong phổi, trong trực tràng, trong thận, trong võng mạc, trong cột sống, trong bao hoạt dịch, trong ngực, trong tử cung, trong mạch, trong bàng quang, trong thương tổn, âm đạo, trực tràng, miệng/má, dưới lưỡi, trong mũi, hoặc qua da.

Các kháng thể theo sáng chế có thể được cho đối tượng sử dụng bằng đường dùng phù hợp bất kỳ, ví dụ, ngoài đường tiêu hóa như truyền tĩnh mạch *(i.v.)* hoặc tiêm nhanh, trong cơ hoặc dưới da hoặc trong màng bụng. Việc truyền tĩnh mạch (*i.v.*) có thể được thực hiện trong, ví dụ, 15, 30, 60, 90, 120, 180, hoặc 240 phút, hoặc từ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 giờ.

Liều lượng sử dụng cho đối tượng là đủ để làm giảm hoặc ít nhất kìm hãm một phần căn bệnh đang được điều trị ("lượng điều trị hữu hiệu") và thông thường có thể bằng từ 0,005 mg đến khoảng 100 mg/kg, ví dụ khoảng 0,05 mg đến khoảng 30 mg/kg hoặc khoảng 5 mg đến khoảng 25 mg/kg, hoặc khoảng 4 mg/kg, khoảng 8 mg/kg, khoảng 16 mg/kg hoặc khoảng 24 mg/kg, hoặc, ví dụ, khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 mg/kg, nhưng có thể cao hơn, ví dụ khoảng 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 hoặc 100 mg/kg.

Cũng có thể cho liều đơn vị cố định, ví dụ, 50, 100, 200, 500 hoặc 1000 mg, hoặc liều lượng có thể dựa trên diện tích bề mặt cơ thể của bệnh nhân, ví dụ, 500, 400, 300, 250, 200, hoặc 100 mg/m^2. Thường dùng trong khoảng 1 đến 8 liều, (ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8) để điều trị cho bệnh nhân, nhưng cũng có thể cho dùng 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 hoặc nhiều liều hơn.

Có thể lặp lại việc sử dụng kháng thể theo sáng chế sau một ngày, hai ngày, ba ngày, bốn ngày, năm ngày, sáu ngày, một tuần, hai tuần, ba tuần, một tháng, năm tuần, sáu tuần, bảy tuần, hai tháng, ba tháng, bốn tháng, năm tháng, sáu tháng hoặc lâu hơn. Cũng có thể lặp lại quá trình điều trị dưới dạng dùng thuốc mạn tính. Việc dùng thuốc lặp lại có thể cùng liều hoặc khác liều. Ví dụ, các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng với liều 8 mg/kg hoặc liều 16 mg/kg hàng tuần trong 8 tuần, sau đó dùng liều 8 mg/kg hoặc liều 16 mg/kg 2 tuần một lần trong 16 tuần nữa, sau đó dùng liều 8 mg/kg hoặc liều 16 mg/kg 4 tuần một lần bằng đường truyền tĩnh mạch.

Ví dụ, các kháng thể theo sáng chế có thể được đề xuất liều hàng ngày với lượng bằng khoảng 0,1-100 mg/kg, như 0,5, 0,9, 1,0, 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 hoặc 100 mg/kg, mỗi ngày, vào ít nhất một trong các ngày 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39,

hoặc 40, hoặc, ít nhất một trong các tuần 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 hoặc 20 sau khi bắt đầu điều trị, hoặc theo lịch trình kết hợp bất kỳ, sử dụng liều đơn hoặc các liều được chia ra mỗi 24, 12, 8, 6, 4, hoặc 2 giờ, hoặc kết hợp lịch trình bất kỳ.

Có thể dùng các kháng thể theo sáng chế theo liệu pháp phòng ngừa nhằm làm giảm nguy cơ phát triển ung thư, làm trì hoãn xảy ra biến cố trong tiến trình phát triển ung thư, và/hoặc làm giảm nguy cơ tái phát khi ung thư đã thuyên giảm.

Các kháng thể theo sáng chế có thể được đông khô để bảo quản và được tái tạo trong chất mang phù hợp trước khi sử dụng. Kỹ thuật này đã cho thấy hiệu quả với các chế phẩm protein thông thường và có thể sử dụng kỹ thuật đông khô và tái tạo phổ biến trong ngành.

Các phương pháp và sử dụng

Các kháng thể theo sáng chế có tác dụng chẩn đoán *trong ống nghiệm* và *trong cơ thể sống,* cũng như các tác dụng phòng bệnh và chữa bệnh. Ví dụ, các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng cho các tế bào được nuôi cấy, *trong ống nghiệm* hoặc *ngoài cơ thể sống*, hoặc cho đối tượng để điều trị, ngăn chặn và/hoặc chẩn đoán các loại rối loạn khác nhau, bao gồm các bệnh ung thư và các rối loạn nhiễm trùng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều hòa đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng kháng thể theo sáng chế trong khoảng thời gian đủ để điều hòa đáp ứng miễn dịch.

Theo một số phương án, đáp ứng miễn dịch được tăng cường, được kích thích hoặc được tăng đáp ứng.

Theo một số phương án trong bản mô tả này, đối tượng là bệnh nhân là con người.

Theo một số phương án trong bản mô tả này, đối tượng là bệnh nhân là con người cần được tăng cường đáp ứng miễn dịch.

Theo một số phương án, đối tượng bị suy giảm miễn dịch.

Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ bị suy giảm miễn dịch. Đối tượng bị suy giảm miễn dịch có thể đang trải qua, hoặc đã trải qua liệu pháp hóa trị liệu hoặc xạ trị.

Theo một số phương án, đối tượng bị hoặc có nguy cơ bị suy giảm miễn dịch do bị nhiễm trùng.

Các kháng thể theo sáng chế phù hợp để điều trị đối tượng bị rối loạn mà có thể được điều trị bằng cách tăng đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế trong bản mô tả này là PD1B114, PD1B149, PD1B160, PD1B162, PD1B164, PD1B11, PD1B183, PD1B184, PD1B185, PD1B187, PD1B71, PD1B177, PD1B70, PD1B175, PD1B194, PD1B195, PD1B196, PD1B197, PD1B198, PD1B199, PD1B200, PD1B201, PD1B243, PD1B244, PD1B131 hoặc PD1B132. Trình tự axit amin của VH và VL của các kháng thể này được trình bày trong Bảng 2.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế trong bản mô tả này là TM3B103, TM3B105, TM3B109, TM3B108, TM3B113, TM3B189, TM3B190, TM3B193, TM3B195, TM3B196 hoặc TM3B291. Trình tự axit amin của VH và VL của các kháng thể này được trình bày trong Bảng 3.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là PTBB14, PTBB15, PTBB16, PTBB17, PTBB24, PTBB30, PTBB27, PTBB28, PTBB18, PTBB20 hoặc PTBB21. Trình tự axit amin của HC1, LC1, HC2 và LC2 của các kháng thể này được trình bày trong Bảng 41 và Bảng 42.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 51.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 54.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 55.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 57.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 44 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 46 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 58.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 59.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 60.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 61.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 62.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 145 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 148 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 157.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 147 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 149 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 158.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 150 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 151 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 152 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 153 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 154 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56 trong miền thứ nhất, và VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 153 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 trong miền thứ hai.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56 trong miền thứ nhất, và VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156 trong miền thứ hai.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65 trong miền thứ nhất, và VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 153 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162 trong miền thứ hai.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65 trong miền thứ nhất, và VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156 trong miền thứ hai.

Theo một số phương án, kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56 trong miền thứ nhất, và VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173 trong miền thứ hai.

Bệnh ung thư

Sự ức chế PD-1 có thể tăng cường đáp ứng miễn dịch đối với các tế bào ung thư ở đối tượng. Phối tử cho PD-1, PD-L1 được biểu hiện dư thừa ở nhiều loại ung thư ở người (Dong *và cộng sự,* (2002) *Nat Med (Tạp chí Y khoa tự nhiên)* 8:787-9). Sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 có thể dẫn đến sự giảm các lympho bào thâm nhiễm khối u, và giảm sự tăng sinh qua trung gian thụ thể tế bào T, và/hoặc sự mất khả năng miễn dịch bởi các tế bào ung thư (Dong *và cộng sự,* (2003) *J Mol Med (Tạp chí y khoa phân tử)* 81:281-7; Blank *và cộng sự,* (2005) *Cancer Immunol Immunother (Miễn dịch học, liệu pháp miễn dịch ung thư)* 54:307-314; Konishi *và cộng sự,* (2004) *Cancer Res (Nghiên cứu bệnh ung thư)* 10:5094-100; Sự ức chế miễn dịch có thể được đảo ngược bằng cách ức chế tương tác cục bộ giữa PD-1 và PD-L1; tác dụng là cộng tính khi sự tương tác của PD-1 với phối tử PD-1 thứ hai, PD-L2, cũng bị ức chế

(Iwai *và cộng sự,* (2002) *PorcNatl Acad Sci ((Kỷ yếu Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia Hoa Kỳ)* 99:12293-7; Brown *và cộng sự,* (2003) *J Immunol (Tạp chí miễn dịch học)* 170:1257-66). Theo đó, sự ức chế PD-1 có thể dẫn đến việc tăng đáp ứng miễn dịch.

TIM-3 là protein đồng ức chế được biểu hiện trên tế bào T trợ giúp 1 (Th1) $CD4^+$ được hoạt hóa và các tế bào T $CD8^+$ gây độc tế bào tiết IFN-γ. TIM-3 được đồng biểu hiện trên các tế bào T bị suy yếu PD-1+ như được thể hiện trong các mẫu tiền lâm sàng mắc bệnh ung thư và bị suy yếu do vi rút. Sự đồng ức chế các đường này có thể khôi phục lại chức năng tế bào T thực thi (ví dụ, tiết IFN-γ, tăng sinh) ở một số mẫu cũng như các PBMC người được dẫn xuất từ các bệnh nhân u hắc tố ác tính di căn và các bệnh nhân mắc HIV hoặc HCV. TIM-3 cũng được làm giàu trên các Treg và tế bào T điều hòa Foxp3+ đồng biểu hiện TIM-3, LAG3 và CTLA4 đã được thể hiện là các chất ức chế hiệu quả cao của các tế bào T thực thi (Teff) (Galuton *và cộng sự,* (2014) *Eur J Immunol (Tạp chí miễn dịch học châu Âu)* 44(9):2703-11). Sự biểu hiện TIM-3 đã liên quan đến tiên lượng xấu hơn ở NSCLC (Zhuang *và cộng sự,* (2012) Am J Clin Pathol (Tạp chí bệnh học lâm sàng Hoa Kỳ) 137(6):978-85). Các lympho bào từ các mô khối u của các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, buồng trứng, trực tràng, cổ tử cung biểu hiện tỷ lệ tế bào T CD4 TIM-3^+ cao hơn, các tế bào này bị suy yếu khả năng sản xuất ILF-γ (Yan *và cộng sự,* (2013) *PLoS One* 8(3):e58006).

Sáng chế còn đề xuất phương pháp ức chế sự tăng trưởng của tế bào khối u ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để ức chế sự tăng trưởng của tế bào khối u.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp ức chế sự tăng trưởng của tế bào khối u ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để ức chế sự tăng trưởng của tế bào khối u.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp ức chế sự tăng trưởng của tế bào khối u ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế trong khoảng thời gian đủ để ức chế sự tăng trưởng của tế bào khối u.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế trong một khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế trong một khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi trong một khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư.

Các ví dụ về các kháng thể có thể được sử dụng là các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, và các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi PD1B114, PD1B149, PD1B160, PD1B162, PD1B164, PD1B11, PD1B183, PD1B184, PD1B185, PD1B187, PD1B71, PD1B177, PD1B70, PD1B175, PD1B194, PD1B195, PD1B196, PD1B197, PD1B198, PD1B199, PD1B200, PD1B201, TM3B103, TM3B105, TM3B109, TM3B108, TM3B113, TM3B189, TM3B190, TM3B193, TM3B195, TM3B196, TM3B291, PTBB14, PTBB15, PTBB16, PTBB17, PTBB24, PTBB30, PTBB27, PTBB28, PTBB18, PTBB20 và PTBB21 có trình tự axit aminh của VH và VL và các đặc trưng như được mô tả trong bản mô tả này.

Bệnh ung thư có thể là tình trạng hoặc rối loạn tăng sinh quá mức, khối u rắn, bệnh lý huyết học ác tính, khối u mô mềm hoặc tổn thương di căn.

"Ung thư" có nghĩa là bao gồm tất cả các loại tăng trưởng ung thư hoặc quá trình gây bệnh ung thư, các mô di căn hoặc các tế bào, mô, hoặc cơ quan được biến đổi ác tính, không kể loại mô bệnh học hoặc giai đoạn xâm lấn. Các ví dụ về ung thư bao gồm các khối u rắn, bệnh lý huyết học ác tính, khối u mô mềm và các tổn thương di căn. Ví dụ về các khối u rắn bao gồm các bệnh lý ác tính, ví dụ, ung thư mô liên kết, và ung thư biểu mô (bao gồm các ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tế bào có vảy) của các hệ cơ quan khác nhau, như các loại ảnh hưởng đến gan, phổi, vú, tuyến giáp, đường tiêu hóa (ví dụ, kết tràng), đường tiết niệu (ví dụ, thận, các tế bào đường niệu), tuyến tiền liệt và cổ họng. Các ung thư biểu mô tuyến bao gồm các bệnh lý ác tính như hầu hết các bệnh ung thư kết tràng, 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. Các ung thư biểu mô tế bào có vảy bao gồm các bệnh lý ác tính, ví dụ, ở phổi, thực quản, da, vùng đầu và cổ, khoang miệng, hậu môn và cổ tử cung.

Theo một số phương án, ung thư là u hắc tố ác tính.

Các tổn thương di căn của các bệnh ung thư được đề cập ở phần trên cũng có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa bằng các phương pháp và kháng thể theo sáng chế trong bản mô tả này.

Các ví dụ về bệnh ung thư mà sự tăng trưởng của chúng có thể được ức chế hoặc được giảm bằng cách sử dụng các kháng thể theo sáng chế bao gồm các loại ung thư có thể đáp ứng với liệu pháp miễn dịch. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm u hắc tố ác tính, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư kết tràng, ung thư đường tiêu hóa, ung thư bao tử, ung thư thực quản, ung thư phổi, u hắc tố ác tính đã di căn, ung thư biểu mô tế bào sáng, ung thư biểu mô tuyến tiền liệt kháng hormon, ung thư phổi không tế bào nhỏ hoặc ung thư đầu và cổ. Các bệnh lý ác tính kháng thuốc hoặc tái phát có thể được điều trị bằng các kháng thể theo sáng chế trong bản mô tả này.

Các ví dụ về các bệnh ung thư khác có thể được điều trị bằng các kháng thể theo sáng chế là ung thư hậu môn, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư đường dẫn mật, ung thư bàng quang, ung thư xương, ung thư não và CNS, ung thư biểu mô vòi dẫn trứng, ung thư biểu mô âm đạo, ung thư biểu mô âm hộ, u hắc tố ác tính trên da hoặc trong mắt, ung thư dạ dày-thực quản, ung thư tinh hoàn, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư trực tràng, ung thư tử cung, ung thư hạch bạch huyết CNS nguyên phát; khối u của hệ thần kinh trung ương (CNS), ung thư cổ tử cung, ung thư biểu mô đệm nuôi, ung thư trực tràng, ung thư mô liên kết, ung thư hệ tiêu hóa, ung thư nội mạc tử cung, ung thư mắt; khối u trong biểu mô, ung thư thận, ung thư thanh quản, ung thư gan; ung thư phổi không tế bào nhỏ, u nguyên bào thần kinh, ung thư khoang miệng (ví dụ, môi, lưỡi, miệng và họng miệng), ung thư mũi họng, ung thư nguyên bào võng mạc, ung thư mô liên kết cơ vân, ung thư hệ hô hấp, ung thư mô liên kết, ung thư mô tuyến giáp, ung thư mô hệ niệu, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vùng hậu môn, ung thư biểu mô vòi trứng, ung thư biểu mô âm đạo hoặc ung thư biểu mô âm hộ, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, ung thư mô liên kết mô mềm, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, các khối u rắn ở trẻ em, sự hình thành mạch khối u, khối u trục cột sống, u thần kinh đệm cuống não, u thần kinh đệm tuyến yên, ung thư mô liên kết Kaposi, ung thư tế bào Merkel, ung thư biểu bì, ung thư tế bào có vảy, các bệnh ung thư cảm ứng từ môi trường bao gồm các loại cảm ứng từ amiăng, và các loại ung thư biểu mô và ung thư mô liên kết khác, và tổ hợp các loại ung thư này.

Các ví dụ về các bệnh lý huyết học ác tính có thể được điều trị bằng các kháng thể theo sáng chế bao gồm bệnh bạch cầu, ung thư hạch bạch huyết và u tủy, như bệnh bạch cầu/ung thư hạch bạch huyết nguyên bào lympho tiền thân tế bào B và ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin tế bào B; bạch cầu tiền tủy bào cấp tính, bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bạch cầu lympho bào mạn tính tế bào B (CLL)/ung thư hạch bạch huyết lympho bào

nhỏ (SLL), bạch cầu lympho bào cấp tính tế bào B, bạch cầu tiền lympho bào tế bào B, ung thư hạch bạch huyết lympho tương bào, ung thư hạch bạch huyết tế bào vỏ (MCL), ung thư hạch bạch huyết dạng nang (FL) bao gồm FL cấp độ thấp, cấp độ trung bình và cấp độ cao, ung thư hạch bạch huyết trung tâm nang tại da, ung thư hạch bạch huyết tế bào B vùng rìa (dạng MALT, dạng hạch và lá lách), bạch cầu tế bào lông, ung thư hạch bạch huyết tế bào B lớn khuyếch tán (DLBCL), ung thư hạch bạch huyết Burkitt (BL), u tương bào, đa u tủy (MM), bạch cầu tương bào, rối loạn tăng sinh lympho bào sau cấy ghép, macroglobulin huyết Waldenstrom, rối loạn tương bào, ung thư hạch bạch huyết tế bào lớn thoái biến (ALCL), bạch cầu lympho bào cấp tính tế bào T, bệnh thoái hóa tinh bột toàn thân nguyên phát (ví dụ, thoái hóa dạng bột chuỗi nhẹ), bạch cầu tiền lympho bào/nguyên bào tủy, bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bạch cầu lympho bào dạng hạt lớn (LGL), bạch cầu tế bào NK và ung thư hạch bạch huyết Hodgkin.

"Chứng rối loạn tương bào" chỉ chứng rối loạn được đặc trưng bởi các tương bào theo dòng, và bao gồm đa u tủy, thoái hóa dạng bột chuỗi nhẹ và macroglobulin huyết Waldenstrom. Thoái hóa dạng bột chuỗi nhẹ và macroglobulin huyết Waldenstrom có thể phát sinh độc lập từ đa u tủy. Chúng cũng có thể đồng thời có mặt với chứng đa u tủy, và phát triển trước hoặc sau khi phát triển đa u tủy.

Các ví dụ về ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin tế bào B là bạch cầu hạt dạng lympho, ung thư hạch bạch huyết tràn dịch nguyên phát, ung thư hạch bạch huyết tế bào B lớn trong mạch, ung thư hạch bạch huyết tế bào B lớn trung thất, các bệnh vùng chuỗi nặng (bao gồm γ, μ, và bệnh), các bệnh ung thư hạch bạch huyết gây ra bởi trị liệu bằng chất ức chế miễn dịch, như ung thư hạch bạch huyết do cyclosporin gây ra, và ung thư hạch bạch huyết do metotrexat gây ra.

Các bệnh nhân mắc bệnh ung thư bao gồm ung thư di căn biểu hiện PD-L1 có thể được điều trị bằng các kháng thể theo sáng chế. Bệnh ung thư có thể là u hắc tố ác tính, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư phổi không tế bào nhỏ có vảy (NSCLC), NSCLC không có vảy, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư biểu mô tuyến (ACA), ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC), ung thư biểu mô tế bào gan (HCC), ung thư biểu mô tuyến tụy, ung thư biểu mô tế bào vảy của đầu và cổ, ung thư biểu mô của thực quản hoặc đường tiêu hóa và vú.

Các bệnh nhân mắc bệnh ung thư biểu hiện TIM-3 có thể được điều trị bằng các kháng thể theo sáng chế. Các bệnh ung thư biểu hiện TIM-3 bao gồm ung thư cổ tử cung, ung thư phổi,

NSCLC, bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), ung thư hạch bạch huyết tế bào B lớn khuyếch tán (DLBCL), u hắc tố ác tính, ung thư thận, ung thư biểu mô tế bào thận (RCC), ung thư biểu mô tế bào thận sáng, ung thư biểu mô tế bào thận nhú, ung thư biểu mô tế bào thận di căn, ung thư biểu mô tế bào có vảy, ung thư biểu mô tế bào có vảy thực quản, ung thư biểu mô tế bào có vảy, ung thư biểu mô mũi họng, ung thư đại trực tràng, ung thư vú (ví dụ, ung thư vú không biểu hiện một, hai hoặc tất cả thụ thể estrogen, thụ thể progesterone (hormon giới tính duy trì thai), hoặc Her2/neu, ví dụ, ung thư vú âm tính với ba thụ thể), u trung biểu mô, ung thư biểu mô tế bào gan và ung thư buồng trứng. Bệnh ung thư biểu hiện TIM-3 có thể là ung thư di căn.

Theo một số phương án, đối tượng có khối u rắn.

Theo một số phương án, đối tượng mắc bệnh lý ác tính huyết học.

Theo một số phương án, khối u rắn là u hắc tố ác tính.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư phổi.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC).

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư phổi không tế bào nhỏ có vảy (NSCLC).

Theo một số phương án, khối u rắn là NSCLC không có vảy.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư biểu mô tuyến phổi.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư biểu mô tế bào thận (RCC).

Theo một số phương án, khối u rắn là u trung biểu mô.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư biểu mô mũi họng (NPC).

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư đại trực tràng.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư dạ dày.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư buồng trứng.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư dạ dày.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư gan.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư tuyến tụy.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư tuyến giáp.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư biểu mô tế bào vảy của đầu và cổ.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư biểu mô của thực quản hoặc đường tiêu hóa.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư vú.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư vòi trứng.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư não.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư niệu đạo.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư sinh dục tiết niệu.

Theo một số phương án, khối u rắn là lạc nội mạc tử cung.

Theo một số phương án, khối u rắn là ung thư cổ tử cung.

Theo một số phương án, khối u rắn là tổn thương di căn của ung thư.

Theo một số phương án, bệnh lý huyết học ác tính là ung thư hạch bạch huyết, u tủy hoặc bệnh bạch cầu.

Theo một số phương án, bệnh lý huyết học ác tính là ung thư hạch bạch huyết tế bào B.

Theo một số phương án, bệnh lý huyết học ác tính là ung thư hạch bạch huyết Burkitt.

Theo một số phương án, bệnh lý huyết học ác tính là ung thư hạch bạch huyết Hodgkin.

Theo một số phương án, bệnh lý huyết học ác tính là ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin.

Theo một số phương án, bệnh lý huyết học ác tính là hội chứng loạn sản tủy xương.

Theo một số phương án, bệnh lý huyết học ác tính là bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML).

Theo một số phương án, bệnh lý huyết học ác tính là bệnh bạch cầu dạng tủy mạn tính (CML).

Theo một số phương án, bệnh lý huyết học ác tính là bệnh bạch tiền dòng tủy mạn tính (CMML).

Theo một số phương án, bệnh lý huyết học ác tính là bệnh đa u tủy (MM).

Theo một số phương án, bệnh lý huyết học ác tính là u tương bào.

Theo một số phương án, đối tượng có khối u biểu hiện PD-L1.

Theo một số phương án, đối tượng có các lympho bào T thâm nhiễm khối u (TIL) ở mô khối u.

Theo một số phương án, đối tượng có TIL PD-1^+TIM-3^+ ở mô khối u.

Theo một số phương án, đối tượng có số lympho bào T thâm nhiễm khối u (TIL) PD-1^+TIM-3^+ tăng ở mô khối u.

"Số lượng tăng" chỉ sự tăng đáng kể về mặt thống kê ở đối tượng so với đối chứng. "Số lượng tăng", ví dụ, chỉ sự tăng đáng kể về mặt thống kê trong số lượng TIL ở đối tượng (ví dụ, bệnh nhân) trước và sau khi điều trị bằng kháng thể PD-1 hoặc thuốc điều trị khác.

Theo một số phương án, đối tượng có biểu hiện hoặc hoạt tính interferon-gamma (IFN-γ) tăng.

Theo một số phương án, đối tượng đã được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1.

Theo một số phương án, đối tượng đã kháng lại điều trị bằng kháng thể kháng PD-1.

Theo một số phương án, đối tượng có khối u tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể kháng PD-1.

Theo một số phương án, đối tượng đã được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 230 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 231 (ví dụ KEYTRUDA® (pembrolizumab)).

Theo một số phương án, đối tượng đã được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 232 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 233 (ví dụ OPDIVO® (nivolumab)).

Theo một số phương án, đối tượng kháng lại điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 230 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 231 (ví dụ KEYTRUDA® (pembrolizumab)).

Theo một số phương án, đối tượng kháng lại điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 232 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 233 (ví dụ OPDIVO® (nivolumab)).

Theo một số phương án, đối tượng có khối u tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 230 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 231 (ví dụ KEYTRUDA® (pembrolizumab).

Theo một số phương án, đối tượng có khối u tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 232 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 233 (ví dụ OPDIVO® (nivolumab)).

SỐ ID TRÌNH TỰ: 230

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGG
INPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDM
GFDYWGQGTTVTVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 231

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLAS
YLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 232
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY
DGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGT
LVTVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 233
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK

Theo một số phương án, đối tượng đã được điều trị hoặc đang được điều trị bằng kháng thể PD-L1.

Theo một số phương án, đối tượng đã kháng lại điều trị bằng kháng thể PD-L1.

Theo một số phương án, đối tượng có khối u tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể PD-L1.

Theo một số phương án, đối tượng đã kháng lại hoặc tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể PD-L1 durvalumab (MEDI-4736). Durvalumab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 234 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 235.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 234
EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVAN
IKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREG
GWFGELAFDYWGQGTLVTVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 235
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIY
DASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFG
QGTKVEIK

Theo một số phương án, đối tượng đã kháng lại hoặc tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể PD-L1 atezolizumab.

Atezolizumab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 236 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 237.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 236
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAW
ISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRH
WPGGFDYWGQGTLVTVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 237
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS
ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQ
GTKVEIK

Theo một số phương án, đối tượng đã kháng lại hoặc tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể PD-L1 avelumab.

Avelumab bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 238 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 239.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 238
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSS
IYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIK
LGTVTTVDYWGQGTLVTVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 239
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMI
YDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRV
FGTGTKVTVL

Theo một số phương án, đối tượng đã kháng lại hoặc tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể PD-L1 MDX-1105.

Theo một số phương án, đối tượng đã được điều trị hoặc đang được điều trị bằng kháng thể PD-L2.

Theo một số phương án trong bản mô tả này, đối tượng đã kháng lại điều trị bằng kháng thể PD-L2.

Theo một số phương án, đối tượng có khối u tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể PD-L2.

Có thể sử dụng các phương pháp định tính và/hoặc định lượng để xác định tính kháng thuốc hoặc tái phát của bệnh. Các triệu chứng có thể liên quan đến sự tái phát hoặc tính kháng là, ví dụ, tình trạng sức khoẻ của bệnh nhân đi xuống hoặc đi ngang, các triệu chứng liên quan đến khối u rắn tái lập hoặc trở nên xấu hơn, và/hoặc sự lan rộng của tế bào ung thư trong cơ thể từ một vị trí sang các cơ quan khác, mô hoặc tế bào khác.

Biểu hiện TIM-3 được tìm thấy tăng ở các tế bào T $CD8^+$ được phân lập từ các khối u sau khi điều trị bằng kháng thể kháng PD-1. Do đó, việc sử dụng các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi được mô tả trong bản mô tả này cho các đối tượng đã nhận hoặc đang nhận điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 mà kháng lại điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 hoặc tái phát sau khi điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 có thể cải thiện các kết quả lâm sàng của bệnh nhân.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, trong đó đối tượng đã hoặc đang được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156, trong đó đối tượng đã hoặc đang được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 KEYTRUDA® (pembrolizumab) bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 230 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 231.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156, trong đó

đối tượng đã hoặc đang được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 OPDIVO® (nivolumab) bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 232 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 233.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, trong đó đối tượng đã hoặc đang được điều trị bằng kháng thể kháng PD-L1.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, trong đó đối tượng đã hoặc đang được điều trị bằng kháng thể kháng PD-L2.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế, trong đó đối tượng đã hoặc đang được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế, trong đó đối tượng đã hoặc đang được điều trị bằng kháng thể kháng PD-L1.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế, trong đó đối tượng đã hoặc đang được điều trị bằng kháng thể kháng PD-L2.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56 trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65 trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư.

Kháng thể bất kỳ trong các kháng thể PD-1, TIM-3 hoặc PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi của sáng chế trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế.

Các thuật ngữ "trị bệnh" hay "điều trị" chỉ sự điều trị chữa trị trong đó mục đích là làm chậm lại (làm giảm bớt) sự thay đổi sinh lý hoặc bệnh lý không mong muốn, như sự phát triển hoặc lan rộng của khối u hoặc tế bào khối u, hoặc mang lại kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong

muốn trong quá trình điều trị. Các kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn bao gồm sự làm giảm triệu chứng, thu nhỏ phạm vi của bệnh, ổn định (tức là không biến đổi xấu đi) tình trạng của bệnh, làm cản trở hoặc làm chậm lại sự tiến triển của bệnh, không di căn, cải thiện hoặc giảm bớt tình trạng bệnh, và thuyên giảm (một phần hoặc toàn bộ), cho dù các kết quả này có thể được phát hiện hoặc không được phát hiện. "Điều trị" có thể cũng có nghĩa là việc kéo dài sự sống sót so với sự sống sót dự kiến nếu đối tượng không được điều trị. Đối tượng cần điều trị bao gồm các đối tượng đã có sự thay đổi sinh lý hoặc mắc bệnh lý không mong muốn cũng như các đối tượng có xu hướng có sự thay đổi sinh lý hoặc có xu hướng mắc bệnh.

"Lượng điều trị hữu hiệu" chỉ lượng có hiệu quả, với các liều lượng và trong các khoảng thời gian cần thiết, để đạt được hiệu quả điều trị mong muốn. Lượng điều trị hữu hiệu kháng thể theo sáng chế có thể khác nhau tùy theo các yếu tố như tình trạng bệnh, giới tính, độ tuổi và cân nặng của cá thể bệnh nhân, và khả năng của kháng thể theo sáng chế trong việc mang lại đáp ứng mong muốn ở cá thể bệnh nhân. Các chỉ báo ví dụ của thuốc điều trị hoặc các thuốc điều trị kết hợp hữu hiệu bao gồm, ví dụ, sức khoẻ của bệnh nhân được cải thiện, giảm gánh nặng khối u, kìm hãm hoặc làm chậm lại sự tăng trưởng khối u, và/hoặc không di căn tế bào ung thư tới các vị trí khác trong cơ thể.

Các liệu pháp kết hợp trong điều trị bệnh ung thư

Có thể sử dụng các kháng thể theo sáng chế kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

Có thể sử dụng các kháng thể theo sáng chế kết hợp với một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu thuốc điều trị bổ sung.

Kháng thể bất kỳ trong các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

Kháng thể bất kỳ trong các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu thuốc điều trị bổ sung.

"Kết hợp với" chỉ việc sử dụng các kháng thể theo sáng chế và ít nhất một tác nhân điều trị thứ hai đồng thời dưới dạng các thuốc đơn hoặc lần lượt dưới dạng các thuốc đơn theo thứ tự bất kỳ. Tóm lại, mỗi thuốc sẽ được cho sử dụng với liều và/hoặc vào thời gian biểu được xác định cho loại thuốc đó.

Theo một số phương án, tác nhân điều trị thứ hai biến đổi hoạt tính của phân tử liên quan trong chu trình ung thư-miễn dịch, ví dụ, phân tử liên quan trong các đường kích thích hoặc ức chế có chức năng phóng thích các kháng nguyên tế bào ung thư, trình diện kháng nguyên ung thư, mồi và hoạt hóa tế bào T, vận chuyển tế bào T đến các khối u, thâm nhiễm tế bào T vào các khối u, nhận diện các tế bào ung thư bởi các tế bào T, và tiêu diệt các tế bào ung thư. Chu trình ung thư-miễn dịch được mô tả trong Chen và Mellman (2013) *Immunity (Miễn dịch)* 39:1-10. Theo một số phương án, tác nhân điều trị thứ hai biến đổi hoạt tính của phân tử liên quan trong điều hòa hoạt tính của các tế bào điều hòa T (Treg), các phối tử đồng kích thích hoặc đồng ức chế được biểu hiện trên khối u, các thụ thể hoạt hóa hoặc ức chế trên các tế bào sát thủ tự nhiên (NK) hoặc các yếu tố ức chế miễn dịch trong môi trường vi mô khối u. Các liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư kết hợp được mô tả trong Manoney *và cộng sự,* (2015) *Nature Reviews*14:561-584.

Thuốc điều trị thứ hai thông thường sẽ tăng cường hoạt tính của các phân tử kích thích và làm suy yếu hoạt tính của các phân tử ức chế, như đã biết. Theo đó, "biến đổi" chỉ sự tăng cường đáp ứng miễn dịch bằng tác nhân điều trị thứ hai, trong khi tác nhân này chính là chất đồng vận hoặc chất đối kháng của phân tử cụ thể.

Theo một số phương án, có thể sử dụng kháng thể theo sáng chế kết hợp với chất ức chế phân tử ức chế tế bào T.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế phân tử ức chế tế bào T PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, BTNL2, B7-H3, B7-H4, HVEM, HHLA2, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, BTLA, CD160, CEACAM-1, LAIR1, TGFβ, IL-10, protein họ Siglec, KIR, CD96, TIGIT, NKG2A, CD112, CD47, SIRPA hoặc CD244.

Theo một số phương án, KIR là KIR2DL1, KIR2DL2 hoặc KIR2DL3.

Sự ức chế các phân tử ức chế có thể được thực hiện bằng cách ức chế ở cấp độ ADN, ARN hoặc protein. Theo một số phương án, axit nucleic ức chế (ví dụ, dsRNA, siRNA hoặc shRNA) được sử dụng để ức chế biểu hiện của phân tử ức chế.

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử ức chế là phối tử có tính tan của phân tử ức chế.

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử ức chế là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với phân tử ức chế.

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử ức chế là protein dung hợp CTLA-4-Fc hoặc TIM-3-Fc.

Theo một số phương án, chất ức chế của phân tử ức chế là kháng thể hoặc mảnh kháng thể liên kết với PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, BTNL2, B7-H3, B7-H4, HVEM, HHLA2, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, BTLA, CD160, CEACAM-1, LAIR1, TGFβ, IL-10, protein họ Siglec, KIR, CD96, TIGIT, NKG2A, CD112, CD47, SIRPA hoặc CD244.

Các ví dụ về các kháng thể kháng PD-1 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ các số 5,897,862 và 7,488,802, và trong các Bằng sáng chế quốc tế WO2004/004771, WO2004/056875, WO2006/121168, WO2008/156712, WO2010/029435, WO2010/036959, WO2011/110604, WO2012/145493, WO2014/194302, WO2014/206107, WO2015/036394, WO2015/035606, WO2015/085847, WO2015/112900 và WO2015/112805. Các ví dụ về các kháng thể kháng PD-1 bao gồm KEYTRUDA® (pembrolizumab) và OPDIVO® (nivolumab).

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với phối tử PD-1 tan.

Theo một số phương án, phối tử PD-1 tan là PD-L1 tan hoặc PD-L2 tan được dung hợp với Fc.

Theo một số phương án, PD-1 tan là AMP-224.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng PD-L1, hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Các ví dụ về kháng thể PL-L1 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là các kháng thể MDPL3280A (Genentech/Roche) và các kháng thể người đơn dòng khác được bộc lộ trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 7,943,743 và Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố 20120039906. Các tác nhân liên kết kháng PD-L1 khác bao gồm YW243.55.S70 (vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được thể hiện theo SỐ ID TRÌNH TỰ 20 và 21 trong WO2010/077634) và MDX-1105 (còn được gọi là BMS-936559, và, ví dụ, các tác nhân liên kết kháng PD-L1 được bộc lộ trong WO2007/005874). Các trình tự VH và VL của các kháng thể kháng PD-L1 durvalumab, atezolimumab và avelumab có thể được sử dụng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Các ví dụ về các kháng thể PD-L2 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ các số 8,080,636, 8,188,238, và Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố 20110271358 và Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2012145493.

Các ví dụ về các kháng thể B7-H4 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ các số 7,888,477, 8,609,816, 7,931,896, Bằng sáng chế châu Âu số 1817055, Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US20140037551 và US2014029486, và Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2014/100483 và WO2014/159835.

Các ví dụ về các kháng thể kháng CTLA-4 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là ipilimumab (MDX-010, CAS No. 477202-00-9) và tremelimumab (kháng thể đơn dòng IgG2 được Pfizer cung cấp, trước đây được gọi là ticilimumab, CP-675,206).

Ví dụ về kháng thể kháng LAG-3 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là các kháng thể được mô tả, ví dụ, trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2008/132601 và WO2010/019570.

Các ví dụ về các kháng thể CEACAM-1 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8,598,322, và Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US2004/0047858, US20140271618 và US20120100158. Không bị ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết cụ thể nào, CEACAM-1 đã được mô tả là phối tử và đối tác của TIM-3 (xem, ví dụ, trong Bằng sáng chế quốc tế số công bố WO2014/022332). Tác dụng đồng vận *trong cơ thể sống* của hỗn hợp các kháng thể kháng TIM-3 và kháng CEACAM-1 đã được phát hiện trong các mẫu ung thư ghép ngoại lai (xem, ví dụ, trong Bằng sáng chế quốc tế số công bố WO2014/022332). Các khối u có thể sử dụng CEACAM-1 để ức chế hệ miễn dịch. Vì vậy, kháng thể kháng CEACAM-1 có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế trong bản mô tả này.

Các ví dụ về các kháng thể kháng LAIR1 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,479,638, và Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2010/078580.

Các ví dụ về kháng thể kháng CD96 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2015/024060.

Ví dụ về kháng thể kháng TIM-3 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là các kháng thể được mô tả trong bản mô tả này và trong Bằng sáng chế quốc tế WO2011/155607, WO2013/006490 và WO2015/117002.

Các ví dụ về kháng thể kháng TIGIT có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố

US20140056890 và US20150216970. Ví dụ về kháng thể kháng TIGIT là RG-6058 (MTIG-7192A).

Biểu hiện TIGIT được tìm thấy tăng ở các tế bào T $CD8^+$ được phân lập từ các khối u sau khi điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3 ở các mẫu động vật mắc ung thư. Do đó, việc sử dụng các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIGIT cho các đối tượng đã nhận hoặc đang nhận điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3 mà kháng lại điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3 hoặc tái phát sau khi hoặc trong khi điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3 có thể cải thiện các kết quả lâm sàng của bệnh nhân.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 và kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIGIT trong một khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIGIT được sử dụng sau khi sử dụng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3.

Theo một số phương án, kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIGIT và kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 được sử dụng đồng thời theo từng chất hoặc lần lượt theo từng chất theo thứ tự bất kỳ.

Các ví dụ về các kháng thể kháng BTLA có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ các số 8,546,541, 7,479,544, 8,188,232, 8,247,537, 8,563,694, và trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2014184360.

Các ví dụ về các kháng thể kháng HVEM có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US20110280866.

Các ví dụ về các kháng thể CD47 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8,101,719.

Các ví dụ về các kháng thể CD244 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,688,690.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng PD-L1 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng PD-L2 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng VISTA hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng BTNL2 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng B7-H3 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng B7-H4 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng HVEM hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng HLA2 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CTLA-4 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng LAG-3 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng BTLA hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD160 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CEACAM-1 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng LAIR1 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng TGFβ hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng IL-10 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng TIGIT hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng KIR hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng NKG2A hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD112 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD47 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng SIRPA hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD244 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Các phân tử ức chế miễn dịch có thể điều hòa hoặc điều hòa đồng vận các chức năng của tế bào T để thúc đẩy sự mất khả năng miễn dịch khối u. Do đó, các liệu pháp kết hợp với hai hoặc nhiều chất ức chế các phân tử ức chế có thể cung cấp liệu pháp được cải thiện cho bệnh nhân so với chỉ riêng đơn trị liệu.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất hoạt hóa phân tử hoạt hóa.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất hoạt hóa phân tử hoạt hóa CD86, CD80, CD28, ICOS, phối tử ICOS, TMIGD2, CD40, phối tử GITR, phối tử 4-1BB, phối tử OX40, CD70, CD40L, TNFRSF25, LIGHT, GITR, OX-40, CD27, CD137, NKG2D, CD48, CD226 hoặc MICA.

Sự hoạt hóa phân tử hoạt hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng, ví dụ, các phối tử tan hoặc các dẫn xuất phối tử của phân tử hoạt hóa, các peptit hoặc các kháng thể chủ vận.

Theo một số phương án, chất hoạt hóa phân tử hoạt hóa là phối tử có tính tan của phân tử hoạt hóa tế bào T.

Theo một số phương án, chất hoạt hóa phân tử hoạt hóa là kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với phân tử hoạt hóa.

Các ví dụ về các kháng thể kháng CD40 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm CP-870,893 và S2C6 được nhân hóa được mô tả lần lượt trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 7,288,251 (kháng thể 21.4.1) và Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8,303,955, và các kháng thể kháng CD40 được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế các số công bố WO2001/056603, WO2001/083755, WO2013/034904 và WO2014/070934.

Các ví dụ về các chất chủ vận GITR bao gồm, ví dụ, các protein dung hợp GITR và các kháng thể kháng GITR (ví dụ, các kháng thể kháng GITR lưỡng trị), như các protein dung hợp GITR trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,111,090, Bằng sáng chế châu Âu số 090505B1, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8,586,023, Bằng sáng chế quốc tế các số công bố WO2010/003118 và WO2011/090754, hoặc kháng thể kháng GITR được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 7,025,962, 7,812,135, 8,388,967, 8,591,886 và 7,618,632, Bằng sáng chế châu Âu số 1947183 và 1866339, hoặc Bằng sáng chế quốc tế các số công bố WO2011/028683, WO2013/039954, WO2005/007190, WO2007/133822, WO2005/055808, WO1999/40196, WO2001/03720, WO1999/20758, WO2006/083289, WO2005/115451 và WO2011/051726.

Biểu hiện GITR được tìm thấy tăng ở các tế bào T $CD8^+$ được phân lập từ các khối u sau khi điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 ở các mẫu động vật mắc ung thư. Sự khôi phục

biểu hiện GITR trên các TIL bằng điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 minh chứng rằng liệu pháp kết hợp với các kháng thể kháng GITR và kháng PD-l có thể cải thiện kết quả lâm sàng của các bệnh nhân.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 và kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với GITR trong một khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với GITR được sử dụng sau khi sử dụng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1.

Theo một số phương án, kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với GITR và kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng đồng thời theo từng chất hoặc lần lượt theo từng chất theo thứ tự bất kỳ.

Các ví dụ về các kháng thể OX40 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ các số 8,133,983, 7,960,515, và Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố 20130280275 và Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2013028231 và WO2014148895.

Kháng thể kháng OX40 ví dụ có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 309 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 310.

Ví dụ khác về kháng thể kháng OX40 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế là kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 311 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 312.

Biểu hiện OX40 được tìm thấy tăng ở các tế bào T $CD8^+$ được phân lập từ các khối u sau khi điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 ở các mẫu động vật mắc ung thư. Sự khôi phục biểu hiện OX40 trên các TIL bằng điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 minh chứng rằng liệu pháp kết hợp với các kháng thể kháng OX40 và kháng PD-l có thể cải thiện kết quả lâm sàng của các bệnh nhân.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 và kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với OX40 trong một khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với OX40 được sử dụng sau khi sử dụng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1.

Theo một số phương án, kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với OX40 và kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng đồng thời theo từng chất hoặc lần lượt theo từng chất theo thứ tự bất kỳ.

Các ví dụ về các kháng thể CD70 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US20130336976.

Các ví dụ về các kháng thể TNFRSF25 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 7,708,996.

Các ví dụ về các kháng thể CD27 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US20130336976.

Các ví dụ về các kháng thể kháng CD137 có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ các số 6,974,863, 6,303,121, 7,138,500, 7,288,638, 8,716,452, 8,821,867, và trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US20130149301.

Biểu hiện CD137 được tìm thấy tăng ở các tế bào T $CD8^+$ được phân lập từ các khối u sau khi điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 ở các mẫu động vật mắc ung thư. Sự khôi phục biểu hiện CD137 trên các TIL bằng điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 minh chứng rằng liệu pháp kết hợp với các kháng thể kháng CD137 và kháng PD-l có thể cải thiện kết quả lâm sàng của các bệnh nhân.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 và kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với CD137 trong một khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với CD137 được sử dụng sau khi sử dụng kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1.

Theo một số phương án, kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với CD137 và kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 được sử dụng đồng thời theo từng chất hoặc lần lượt theo từng chất theo thứ tự bất kỳ.

Các ví dụ về các kháng thể NKG2D có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế bao gồm các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố US20110150870.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể

PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD86 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD80 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD28 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng ICOS hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng phối tử ICOS hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng TMIGD2 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD40 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng phối tử GITR hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể

PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng phối tử 4-1BB hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng phối tử OX40 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD70 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD40L hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng TNFRSF25 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng LIGHT hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng GITR hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng OX40 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể

PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD27 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD137 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng NKG2D hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD48 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD226 hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng MICA hoặc mảnh gắn kháng nguyên của nó.

Hỗn hợp các kháng thể được nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng riêng, ví dụ dưới dạng các kháng thể tách riêng, hoặc liên kết, ví dụ dưới dạng phân tử kháng thể đặc hiệu đôi hoặc đặc hiệu ba.

Hiệu lực của các hỗn hợp được mô tả trong bản mô tả này có thể được thử nghiệm ở các mẫu động vật đã biết trong ngành.

Các kháng thể theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với vắc xin.

Ví dụ về các vắc xin là các tác nhân sinh miễn dịch, như các tế bào ung thư, các kháng nguyên khối u được tinh chế (bao gồm các protein tái tổ hợp, các epitope kháng nguyên, các peptit và các phân tử carbonhyđrat), các kháng nguyên khối u được truyền cho bệnh

nhân thông qua trị liệu gen, tế bào, và các tế bào được chuyển nhiễm với gen mã hóa các cytokin kích thích miễn dịch. Các ví dụ về vắc xin có thể được sử dụng bao gồm các peptit của các kháng nguyên u hắc tố ác tính, như các peptit của các kháng nguyên gp100, MAGE, Trp-2, MART1 và/hoặc tyrosinaza, hoặc các tế bào khối u được chuyển nhiễm để biểu hiện cytokin GM-CSF, vắc xin nền ADN, vắc xin nền ARN, và vắc xin trên cơ sở truyền vi rút, các peptit của các kháng nguyên tuyến tiền liệt hoặc các peptit của các kháng nguyên ung thư phổi. Vắc xin ung thư có thể phòng bệnh hoặc chữa bệnh.

Nhiều phương pháp thí nghiệm về chủng ngừa kháng khối u đã được phát minh (xem Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines (Sự phát triển của các vắc xin ung thư), 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; đồng thời xem Restifo, N. và Sznol, M., Cancer Vaccines (Các vắc xin ung thư), Ch. 61, tr. 3023-3043 trong DeVita, V. và cộng sự (btv), 1997, Cancer: Principles và Practice of Oncology (Ung thư: Nguyên lý và thực hành ung thư học). Ấn bản thứ năm). Trong một trong các phương pháp này, vắc xin được bào chế bằng cách sử dụng các tế bào khối u tự thân hoặc dị sinh. Các vắc xin tế bào này đã được minh chứng là có hiệu quả nhất khi các tế bào khối u được chuyển nhiễm để biểu hiện GM-CSF. GM-CSF đã được minh chứng là chất hoạt hóa hiệu lực trong trình diện kháng nguyên để chủng ngừa khối u (Dranoff *và cộng sự,* (1993) *Proc Natl Acad Sci U.S.A. (Kỷ yếu Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia Hoa Kỳ),* 90: 3539-43).

Các kháng thể theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc một tập hợp các protein tái tổ hợp và/hoặc các peptit được biểu hiện trong hoặc trên khối u nhằm tạo đáp ứng miễn dịch đối với các protein này. Hệ miễn dịch thường coi các protein này là các tự kháng nguyên và từ đó dung nạp chúng. Kháng nguyên khối u cũng có thể bao gồm telomeraza protein, chất này cần cho sự tổng hợp telomere của các nhiễm sắc thể và được biểu hiện trong hơn 85% bệnh ung thư ở người và chỉ trong một số lượng giới hạn các mô soma (Kim *và cộng sự,* (1994) *Science (Khoa học)* 266: 2011-2013). Các kháng nguyên khối u cũng có thể được gọi là "kháng nguyên tân tạo" được biểu hiện trong hoặc trên các tế bào ung thư do các đột biến soma làm thay đổi trình tự protein hoặc tạo các protein dung hợp giữa hai trình tự không liên quan (ví dụ, bcr-abl trong nhiễm sắc thể Philadelphia), hoặc iđiotyp từ các khối u tế bào B. Các kháng nguyên khối u có thể là các epitope kháng nguyên của kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA), mesothelin, kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSMA), X2 của ung thư mô

liên kết hoạt dịch (SSX2), NKX3.1, phosphataza có tính axit tuyến tiền liệt (PAP), hoặc thụ thể yếu tố tăng trưởng qua da, hoặc các peptit đặc hiệu cho các biến thể của EGFR như EGFRvIII đã biết được biểu hiện quá mức trên các tế bào khối u.

Các vắc xin khối u khác có thể bao gồm các protein từ vi rút có liên quan đến các bệnh ung thư ở người như vi rút papilloma ở người (Human Papilloma Virus, HPV), vi rút viêm gan (HBV và HCV) và vi rút Herpes Sarcoma Kaposi (KHSV), và vi rút Epstein-Barr (EBV). Dạng khác của các kháng nguyên đặc hiệu khối u có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này là protein cảm ứng nhiệt được tinh chế (HSP) được phân lập từ chính mô khối u. HSP chứa các đoạn protein từ các tế bào khối u và rất hiệu quả trong việc truyền đến các tế bào trình diện kháng nguyên để tạo nên miễn dịch khối u (Suot và Srivastava (1995) *Science (Khoa học)* 269:1585-1588; Tamura *và cộng sự,* (1997) *Science (Khoa học)* 278:117-120).

Các tế bào tua (DC) là các tế bào trình diện kháng nguyên hiệu lực có thể được sử dụng để mồi các đáp ứng đặc hiệu kháng nguyên. DC có thể được sản xuất *ngoài cơ thể sống* và được tải bằng các protein khác nhau và các kháng nguyên peptit cũng như các phần chiết tế bào khối u (Nestle *và cộng sự,* (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). DC cũng có thể được chuyển nhiễm bằng các phương tiện di truyền để biểu hiện các kháng nguyên khối u này. DC cũng có thể được dung hợp trực tiếp với các tế bào khối u nhằm tạo miễn dịch (Kugler *và cộng sự,* (2000) *Nature Medicine* 6:332-336). Là phương pháp chủng ngừa, sự tạo miễn dịch DC có thể được kết hợp hiệu quả với các kháng thể theo sáng chế trong bản mô tả này để hoạt hóa các đáp ứng kháng khối u hiệu lực hơn.

Theo một số phương án, vắc xin là polypeptit hoặc đoạn của nó, hoặc ADN hoặc ARN mã hóa polypeptit hoặc đoạn của nó được biểu hiện trên các tế bào khối u.

Theo một số phương án, polypeptit hoặc đoạn của nó được biểu hiện trên các tế bào khối u là PSMA.

Theo một số phương án, polypeptit hoặc đoạn của nó được biểu hiện trên các tế bào khối u là mesothelin.

Theo một số phương án, polypeptit hoặc đoạn của nó được biểu hiện trên các tế bào khối u là EGFR hoặc biến thể của EGFR như EGFRvIII.

Theo một số phương án, polypeptit hoặc đoạn của nó được biểu hiện trên các tế bào khối u là PAP.

Theo một số phương án, polypeptit hoặc đoạn của nó được biểu hiện trên các tế bào khối u là X2 của ung thư mô liên kết hoạt dịch (SSX2).

Theo một số phương án, polypeptit hoặc đoạn của nó được biểu hiện trên các tế bào khối u là NKX3.1.

Theo một số phương án, các tế bào khối u là các tế bào u hắc tố ác tính, ung thư phổi, ung thư phổi không tế bào nhỏ có vảy (NSCLC), NSCLC không có vảy, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư gan, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến giáp, ung thư biểu mô tế bào vảy của đầu và cổ, ung thư biểu mô của thực quản hoặc đường tiêu hóa hoặc ung thư vú.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với vắc xin ung thư biểu mô thận (RCC).

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với vắc xin ung thư phổi.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với vắc xin ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với vắc xin ung thư phổi.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với vắc xin khối u bao gồm đoạn peptit của EGFR hoặc EGFRvIII, hoặc vectơ mã hóa đoạn peptit của EGFR hoặc EGFRvIII.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với vắc xin khối u bao gồm đoạn peptit của mesothelin, hoặc vectơ mã hóa đoạn peptit của mesothelin.

Theo một số phương án, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, các kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, hoặc các kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi của sáng chế được sử dụng kết hợp với vắc xin khối u bao gồm đoạn peptit của kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt, hoặc vectơ mã hóa đoạn peptit của kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt.

Các vectơ phù hợp có thể được sử dụng trong các phương án của sáng chế là các vectơ lentivirus, các vectơ adenovirus, vectơ axit nucleic tối thiểu (MNAV), vi rút vaccinia (vi rút bệnh đậu mùa), vi rút bệnh đậu gà, VRP dẫn xuất từ vi rút alpha, nấm men Saccharomyces cerevisiae, MVA, vi khuẩn Listeria moonocytogenes, plasmit nền pVAX, xem, ví dụ, Pol *và cộng sự,* (2014) *Oncoimmunology (Miễn dịch học điều trị u bướu)* 1(3):e28185.

Các kháng thể theo sáng chế có thể sử dụng kết hợp với thuốc chuẩn điều trị ung thư.

Các kháng thể theo sáng chế có thể sử dụng kết hợp với chế độ hoá trị liệu chuẩn điều trị ung thư. Trong các trường hợp này, có thể giảm liều thuốc thử hóa trị liệu được sử dụng (Mokyr *và cộng sự,* (1998) *Cancer Research (Nghiên cứu ung thư)* 58: 5301-5304).

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều phân tử kháng thể khác, hóa trị liệu, liệu pháp kháng ung thư khác (ví dụ, các thuốc kháng ung thư nhắm đích, hoặc thuốc hủy u), tác nhân gây độc tế bào, các cytokin, các thủ thuật phẫu thuật và/hoặc bức xạ.

Ví dụ về các tác nhân gây độc tế bào có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế bao gồm các thuốc ức chế chống vi ống, thuốc ức chế topoisomeraza, các chất chống chuyển hóa, các chất ức chế nguyên phân, các chất alkyl hóa, anthraxyclin (thuốc chống u bướu), alkaloit từ dừa cạn, chất chèn, các tác nhân có khả năng can thiệp bằng đường truyền tín hiệu, các tác nhân thúc đẩy sự chết theo chương trình của tế bào, thuốc ức chế proteasome và bức xạ (ví dụ, chiếu xạ cục bộ hoặc toàn thân).

Các thuốc chuẩn điều trị bao gồm anastrozol (Arimidex®), bicalutamit (Casodex®), bleomyxin sulfat (Blenoxane®), busulfan (Myleran®), thuốc tiêm busulfan (Busulfex®), capecitabine (Xeloda®), N4-pentoxycarbonyl-5-đeoxy-5-floxytiđin, carboplatin (Paraplatin®), carmustine (BiCNU®), chlorambucil (Leukeran®), cisplatin (Platinol®), cladribine (Leustatin®), xyclophosphamit (Cytoxan® hoặc Neosar®), anthraxyclin (thuốc chống u bướu), xytosin arabinoside (Cytosar-U®), thuốc tiêm hạt mỡ anthraxyclin (thuốc chống u bướu) (DepoCyt®), dacarbazine (DTIC-Dome®), dactinomycin (Actinomycin D, Cosmegan), daunorubicin hyđroclorua (Cerubidine®), thuốc tiêm hạt mỡ daunorubicin xitrat (DaunoXome®), dexamethasone, docetaxel (Taxotere®), doxorubicin hyđroclorua (Adriamycin®, Rubex®), etoposide (Vepesid®), fludarabine phosphat (Fludara®), 5-fluorouracil (Adrucil®, Efudex®), flutamide (Eulexin®), tezacitibine, Gemcitabine (điflođeoxycitiđin), hyđroxyurea (Hydrea®), Idarubicin (Idamycin®), ifosfamit (IFEX®), irinotecan (Camptosar®), L-asparaginase (ELSPAR®), leucovorin canxi, melphalan

(Alkeran®), 6-mercaptopurine (Purinethol®), metotrexat (Folex®), mitoxantrone (Novantrone®), paclitaxel (Taxol®), phoenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatin, polifeprosan 20 có cấy ghép carmustin (Gliadel®), tamoxifen xitrat (Nolvadex®), teniposide (Vumon®), 6-thioguanin, thiotepa, tirapazamine (Tirazone®), topotecan hyđroclorua để tiêm (Hycamptin®), vinblastine (Velban®), vincristine (Oncovin®), vinorelbine (Navelbine®), Ibrutinib, idelalisib, và brentuximab vedotin.

Ví dụ về các chất alkyl hóa bao gồm hơi cay nitơ, các chất dẫn xuất của etylenimin, alkyl sulfonat, nitrosourea và triazen: hơi cay uraxil (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethyldopan®, Desmethyldopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil Nitrogen Mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), chlormethine (Mustargen®), xyclophosphamit (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ifosfamide (Mitoxana®), melphalan (Alkeran®), clorambuxil (Leukeran®), pipobroman (Amedel®, Vercyte®), trietylenmelamin (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), trietylenthiophosphoramin, temozolomit (Temodar®), thiotepa (Thioplex®), busulfan (Busilvex®, Myleran®), carmustine (BiCNU®), lomustine (CeeNU®) và streptozocin (Zanosar®). Ví dụ bổ sung về các chất alkyl hóa bao gồm, oxaliplatin (Eloxatin®), temozolomide (Temodar® và Temodal®), dactinomycin (còn được gọi là actinomycin-D, Cosmegen®), altretamine (còn được gọi là hexametylmelamin (HMM), Hexalen®), bendamustine (Treanda®), carboplatin (Paraplatin®), lomustine (còn được gọi là CCNU, CeeNU®), cisplatin (còn được gọi là CDDP, Platinol® và Platinol®-AQ), clorambuxil (Leukeran®), prednumustine, procarbazine (Matulane®), và thiotepa (còn được gọi là thiophosphoamit, TESPA và TSPA, Thioplex®).

Các ví dụ về anthraxyclin bao gồm, ví dụ, doxorubicin (Adriamycin® và Rubex®); bleomycin (Lenoxane®), daunorubicin (dauorubicin hyđroclorua, daunomycin, và rubidomycin hyđroclorua, Cerubidine®), daunorubicin hạt mỡ (hạt mỡ daunorubicin xitrat, DaunoXome®), mitoxantrone (DHAD, Novantrone®), epirubicin (Ellence™), idarubicin (Idamycin®, Idamycin PFS®), mitomycin C (Mutamycin®), geldanamycin, herbimycin, ravidomycin, và desacetylravidomycin.

Ví dụ về các alkaloit dừa cạn có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế bao gồm vinorelbine tartrate (Navelbine®), vincristine (Oncovin®), và vindesine (Eldisine®), vinblastine (còn được gọi là vinblastine sulfat, vincaleukoblastine và VLB, Alkaban-AQ® và Velban®) và vinorelbine (Navelbine®).

Ví dụ về các thuốc ức chế proteosome có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế là bortezomib (Velcade®); carfilzomib (Kyprolis®), ixazomib (Ninlaro®), marizomib (NPI-0052) và delanzomib (CEP-18770).

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với thuốc ức chế kinaza tyrosin (ví dụ, thuốc ức chế kinaza tyrosin thụ thể (RTK)). Ví dụ về thuốc ức chế kinaza tyrosin bao gồm thuốc ức chế đường yếu tố tăng trưởng qua da (EGF) (ví dụ, thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng qua da (EGFR)), thuốc ức chế đường yếu tố tăng trưởng nội mô mạch (VEGF) (ví dụ, thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch (VEGFR) (ví dụ, thuốc ức chế VEGFR, thuốc ức chế VEGFR-2, thuốc ức chế VEGFR-3), thuốc ức chế đường yếu tố tăng trưởng dẫn xuất từ tiểu cầu (PDGF) (ví dụ, thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng dẫn xuất từ tiểu cầu (PDGFR) (ví dụ, thuốc ức chế PDGFR-β), thuốc ức chế RAF-1, thuốc ức chế KIT và thuốc ức chế RET. Theo một số phương án, tác nhân điều trị thứ hai là 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 ozogamicin (MYLOTARG®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, dovitinib lactate (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 điphosphat (AMG-706), MP-470, OSI-930, pazopanib hyđroclorua PD173074, Sorafenib Tosylate (Bay 43-9006), SU 5402, TSU-68 (SU6668), vatalanib, XL880 (GSK1363089, EXEL-2880). Các thuốc ức chế kinaza tyrosin chọn lọc được chọn từ sunitinib, erlotinib, gefitinib, hoặc

sorafenib. Theo một số phương án, thuốc ức chế EGFR là kháng thể EGFRc-Met đặc hiệu đôi (EM-1 mAb) bao gồm chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 249, 250, 251 và 252 (US2014/0141000).

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với các thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch (VEGFR), bao gồm bevacizumab (Avastin®), axitinib (Inlyta®), brivanib alaninate (BMS-582664, (S)—((R)-1-(4-(4-floro-2-metyl-1H-inđol-5-yloxy)-5-metylpyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yloxy)propan-2-yl)2-aminopropanoat), sorafenib (Nexavar®); Pazopanib (Votrient®), sunitinib malate (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 đihyđroclorua (PTK787, CAS 212141-51-0), brivanib (BMS-540215, CAS 649735-46-6), vandetanib (Caprelsa® hoặc AZD6474), motesanib điphosphat (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-đihyđro-3,3-đimetyl-1H-inđol-6-yl)-2-[(4-pyriđinylmetyl)amino]-3-pyriđincarboxamit, được mô tả trong PCT số công bố WO 02/066470), axit đovitinib đilactic (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-đimetyletyl)-2-oxazolyl]metyl]thio]-2-thiazolyl]-4-piperiđincarboxamit (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)piperiđin-3-ol (BMS690514); N-(3,4-điclo-2-flophenyl)-6-metoxy-7-[[(3aα,5β,6aα)-octahyđro-2-metylxyclopenta[c]pyrol-5-yl]metoxy]-4-quinazolinamin (XL647, CAS 781613-23-8); 4-metyl-3-[[1-metyl-6-(3-pyriđinyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimiđin-4-yl]amino]-N-[3-(triflometyl)phenyl]-benzamit (BHG712, CAS 940310-85-0); và aflibercept (Eylea®).

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với thuốc ức chế PI3K. Trong một phương án, thuốc ức chế PI3K là thuốc ức chế thuộc các thể đồng dạng delta và gamma của PI3K. Các ví dụ về thuốc ức chế PI3K có thể được sử dụng trong, ví dụ, WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886, và thuốc ức chế PI3K (ví dụ, Novartis BEZ235).

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với thuốc ức chế mTOR, ví dụ, một hoặc nhiều thuốc ức chế mTOR được chọn từ một hoặc nhiều loại trong các loại sau: rapamycin, 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 (thường được gọi là deferolimus, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-đihyđroxy-19,30-đimetoxy-15,17,21,23,29,35-hexametyl-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-đioxa-4-azatrixyclo[30.3.1.04,9] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-yl]propyl]-2-metoxyxyclohexyl đimetđhylphosphinat, còn được gọi là AP23573 và MK8669, và được mô tả trong PCT số công bố WO 03/064383); everolimus (Afinitor® hoặc RAD001); rapamycin (AY22989, Sirolimus®); simapimod (CAS 164301-51-3); emsirolimus, (5-{2,4-bis[(3S)-3-metylmorpholin-4-yl]pyriđo[2,3-d]pyrimiđin-7-yl}-2-metoxyphenyl)metanol (AZD8055); 2-amino-8-[trans-4-(2-hyđroxyetoxy)xyclohexyl]-6-(6-metoxy-3-pyriđinyl)-4-metyl-pyrido[2,3-d]pyrimiđin-7(8H)-on (PF04691502, CAS 1013101-36-4); và N2-[1,4-đioxo-4-[[4-(4-oxo-8-phenyl-4H-1-benzopyran-2-yl)morpholinium-4-yl]metoxy]butyl]-L-arginylglyxyl-L-α-aspartylL-serin- (SỐ ID TRÌNH TỰ: 237), muối nội (SF1126, CAS 936487-67-1), và XL765.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với thuốc ức chế BRAF, ví dụ GSK2118436, RG7204, PLX4032, GDC-0879, PLX4720, và sorafenib tosylate (Bay 43-9006).

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với thuốc ức chế MEK.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với thuốc ức chế JAK2, ví dụ, CEP-701, INCB18424, CP-690550 (tasocitinib).

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với paclitaxel hoặc thuốc paclitaxel, ví dụ, TAXOL®, paclitaxel liên kết với protein (ví dụ, ABRAXANE®). Các ví dụ về các thuốc paclitaxel bao gồm paclitaxel liên kết với albumin hạt nano (ABRAXANE, đưa ra thị trường bởi Abraxis Bioscience), paclitaxel liên kết với axit docosahexaenoic (DHA-paclitaxel, Taxoprexin, đưa ra thị trường bởi Protarga), paclitaxel liên kết với polyglutamat (PG-paclitaxel, paclitaxel poliglumex, CT-2103, XYOTAX, đưa ra thị trường bởi Cell Therapeutic), tiền dược chất hoạt hóa khối u (TAP), ANG105 (Angiopep-2 liên kết với ba phân tử paclitaxel, đưa ra thị trường bởi ImmunoGen), paclitaxel-EC-1 (paclitaxel liên kết với peptit nhận diện erbB2 EC-1; xem Li và cộng sự,

Biopolymers (Các polyme sinh học) (2007) 87:225-230), và paclitaxel liên hợp với glucoza (ví dụ, 2′-paclitaxel metyl 2-glucopyranosyl sucxinat, xem Liu *và cộng sự,* (2007) *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17:617-620).

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với liệu pháp miễn dịch tế bào (ví dụ, Provenge (ví dụ, Sipuleucel)), và tùy chọn kết hợp với xyclophosphamit.

Các ví dụ về tác nhân điều trị có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế để điều trị ung thư tuyến tụy bao gồm thuốc hóa trị liệu, ví dụ, paclitaxel hoặc thuốc paclitaxel (ví dụ, chế phẩm paclitaxel như TAXOL, chế phẩm paclitaxel hạt nano được ổn định bởi albumin (ví dụ, ABRAXANE) hoặc chế phẩm paclitaxel hạt mỡ); gemcitabine (ví dụ, gemcitabine dùng riêng hoặc kết hợp với AXP107-11); các thuốc hóa trị liệu khác như oxaliplatin, 5-flouracil, capecitabine, rubitecan, epirubicin hyđroclorua, NC-6004, cisplatin, docetaxel (ví dụ, AXOTERE), mitomycin C, ifosfamide; interferon; thuốc ức chế kinaza tyrosine (ví dụ, thuốc ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib, panitumumab, cetuximab, nimotuzumab); thuốc ức chế thụ thể HER2/neu (ví dụ, trastuzumab); thuốc ức chế kinaza kép (ví dụ, bosutinib, saracatinib, lapatinib, vandetanib); thuốc ức chế đa kinaza (ví dụ, sorafenib, sunitinib, XL184, pazopanib); thuốc ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab, AV-951, brivanib); xạ trị miễn dịch (ví dụ, XR303); vắc xin ung thư (ví dụ, GVAX, peptit survivin); thuốc ức chế COX-2 (ví dụ, celecoxib); thuốc ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, AMG 479, MK-0646); thuốc ức chế mTOR (ví dụ, everolimus, temsirolimus), thuốc ức chế IL-6 (ví dụ, CNTO 328); thuốc ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, P276-00, UCN-01); hợp chất định hướng chuyển hóa năng lượng thay đổi (AEMD) (ví dụ, CPI-613); thuốc ức chế HDAC (ví dụ, vorinostat); chất chủ vận thụ thể TRAIL 2 (TR-2) (ví dụ, conatumumab); thuốc ức chế MEK (ví dụ, AS703026, selumetinib, GSK1120212); thuốc ức chế kinaza kép Raf/MEK (ví dụ, RO5126766), thuốc ức chế phát tín hiệu Notch (ví dụ, MK0752), protein dung hợp kháng thể-kháng thể đơn dòng (ví dụ, L19IL2), curcumin; thuốc ức chế HSP90 (ví dụ, tanespimycin, STA-9090), rIL-2; denileukin diftitox; thuốc ức chế topoisomeraza 1 (ví dụ, irinotecan, PEP02); statin (ví dụ, simvastatin), thuốc ức chế yếu tố VIIa (ví dụ, PCI-27483), thuốc ức chế AKT (ví dụ, RX-0201), tiền dược chất hoạt hóa giảm oxy (ví dụ, TH-302), metformin hyđroclorua, thuốc ức chế gamma-secretaza (ví dụ, R04929097), thuốc ức chế ribonucleotit reductaza (ví dụ, 3-AP), độc tố miễn dịch (ví dụ, HuC242-DM4), thuốc ức chế PARP (ví dụ, KU-0059436, veliparib), thuốc ức chế CTLA-4 (ví dụ, CP-675,206, ipilimumab), liệu pháp AdV-tk, thuốc ức chế proteasome (ví dụ, bortezomib (Velcade),

NPI-0052), thiazolidinedione (ví dụ, pioglitazone), NPC-1C; thuốc ức chế kinaza aurora (ví dụ, R763/AS703569), thuốc ức chế CTGF (ví dụ, FG-3019), liệu pháp siG12D LODER và bức xạ (ví dụ, xạ trị cắt lớp, xạ phẫu đích, xạ trị proton), phẫu thuật, và kết hợp các loại này. Theo một số phương án, hỗn hợp aclitaxel hoặc chất paclitaxel, và gemcitabine có thể được sử dụng với các kháng thể theo sáng chế.

Các ví dụ về tác nhân điều trị có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế để điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC) bao gồm các loại thuốc được chấp thuận để điều trị SCLC như methotrexat (Folex®, Mexate®), everolimus (Afinitor®), doxorubicin hyđroclorua, etoposide phosphat (Etopophos®), topotecan hyđroclorua (Hycamtin®), mecloretamin hyđroclorua (Mustargen®), topotecan hyđroclorua. Các ví dụ khác về tác nhân điều trị có thể được sử dụng là carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, irinotecan, gemcitabine, liposomal SN-38, bendamustine, temozolomide, belotecan, NK012, FR901228, flavopiridol), thuốc ức chế kinaza tyrosin (ví dụ, thuốc ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab), thuốc ức chế đa kinaza (ví dụ, sorafenib, sunitinib), thuốc ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab, vandetanib), vắc xin ung thư (ví dụ, GVAX); thuốc ức chế Bcl-2 (ví dụ, oblimersen natri, ABT-263), thuốc ức chế proteasome (ví dụ, bortezomib (Velcade), NPI-0052), paclitaxel hoặc thuốc paclitaxel; docetaxel, thuốc ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, AMG 479), thuốc ức chế HGF/SF (ví dụ, AMG 102, MK-0646), cloquin, thuốc ức chế kinaza aurora (ví dụ, MLN8237), xạ trị miễn dịch (ví dụ, TF2), thuốc ức chế HSP90 (ví dụ, tanespimycin, STA-9090), thuốc ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), kháng thể đặc hiệu đôi Ep-CAM/CD3 (ví dụ, MT110), thuốc ức chế CK-2 (ví dụ, CX-4945), thuốc ức chế HDAC (ví dụ, belinostat), chất đối kháng SMO (ví dụ, BMS 833923), vắc xin ung thư peptit, và xạ trị liệu (ví dụ, xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị bức xạ tăng tốc, xạ trị hướng giảm oxy), phẫu thuật, và các kết hợp của chúng.

Các ví dụ về tác nhân điều trị có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế để điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bao gồm các loại thuốc được chấp thuận để điều trị NSCLC bao gồm methotrexat (Folex®, Mexate®), paclitaxel (Abraxane®), afatinib (Gilotrif®), everolimus (Afinitor®), alectinib (Alecensa®), pemetrexed disodium (Alimta®), bevacizumab (Avastin®), carboplatin, ceritinib (Zykadia®), crizotinib (Xalkori®), ramucirumab (Cyramza®), docetaxel, everolimus (Afinitor®), gefitinib (Iressa®), afatinib dimaleate (Gilotrif®), gemcitabine hyđroclorua (Gmezar®), pembrolizumab (Keytruda®), mecloretamin hyđroclorua (Mustargen®), vinorelbine tartrate (Navelbine®), necitumumab (Portrazza®), nivolumab

(Opdivo®), osimertinib, paclitaxel (Taxol®), carboplatin, pemetrexed đi natri, ramucirumab (Cyramza®), osimertinib (Tagrisso®). Các ví dụ khác về tác nhân điều trị có thể được sử dụng là vinorelbine, cisplatin, docetaxel, pemetrexed đi natri, etoposide, gemcitabine, carboplatin, liposomal SN-38, TLK286, temozolomide, topotecan, pemetrexed đi natri, azacitidine, irinotecan, tegafur-gimeracil-oteracil kali, sapacitabine), thuốc ức chế kinaza tyrosin (ví dụ, thuốc ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib, gefitinib, cetuximab, panitumumab, necitumumab, PF-00299804, nimotuzumab, RO5083945), thuốc ức chế MET (ví dụ, PF-02341066, ARQ 197), thuốc ức chế kinaza PI3K (ví dụ, XL147, GDC-0941), thuốc ức chế kinaza kép Raf/MEK (ví dụ, RO5126766), thuốc ức chế kinaza kép PI3K/mTOR (ví dụ, XL765), thuốc ức chế SRC (ví dụ, dasatinib), thuốc ức chế kép (ví dụ, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, lapatinib, MEHD7945A, linifanib), thuốc ức chế đa kinaza (ví dụ, sorafenib, sunitinib, pazopanib, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), thuốc ức chế VEGF (ví dụ, endostar, endostatin, bevacizumab, cediranib, BIBF 1120, axitinib, tivozanib, AZD2171), vắc xin ung thư (ví dụ, vắc xin hạt mỡ BLP25, GVAX, protein L523S biểu hiện ADN tái tổ hợp và vi rút adenovirus), thuốc ức chế Bcl-2 (ví dụ, oblimersen natri), thuốc ức chế proteasome (ví dụ, bortezomib, carfilzomib, NPI-0052, MLN9708), paclitaxel hoặc thuốc paclitaxel, docetaxel, thuốc ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, cixutumumab, MK-0646, OSI 906, CP-751,871, BIIB022), hydroxychloroquine, thuốc ức chế HSP90 (ví dụ, tanespimycin, STA-9090, AUY922, XL888), thuốc ức chế mTOR (ví dụ, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus), kháng thể đặc hiệu đôi Ep-CAM/CD3 (ví dụ, MT110), thuốc ức chế CK-2 (ví dụ, CX-4945), thuốc ức chế HDAC (ví dụ, MS 275, LBH589, vorinostat, axit valproic, FR901228), thuốc ức chế DHFR (ví dụ, pralatrexate), retinoit (ví dụ, bexarotene, tretinoin), liên hợp kháng thể-thuốc (ví dụ, SGN-15), bisphosphonat (ví dụ, axit zoledronic), vắc xin ung thư (ví dụ, belagenpumatucel-L), heparin có khối lượng phân tử thấp(LMWH) (ví dụ, tinzaparin, enoxaparin), GSK1572932A, melatonin, talactoferrin, dimesna, thuốc ức chế topoisomeraza (ví dụ, amrubicin, etoposide, karenitecin), nelfinavir, cilengitide, thuốc ức chế ErbB3 (ví dụ, MM-121, U3-1287), thuốc ức chế survivin (ví dụ, YM155, LY2181308), eribulin mesylate, thuốc ức chế COX-2 (ví dụ, celecoxib), pegfilgrastim, thuốc ức chế kinaza giống polo 1 (ví dụ, BI 6727), chất chủ vận thụ thể TRAIL 2 (TR-2) (ví dụ, CS-1008), peptit CNGRC (SỐ ID TRÌNH TỰ: 225)- liên hợp TNF alpha, đicloaxetat (DCA), thuốc ức chế HGF (ví dụ, SCH 900105), SAR240550, chất chủ vận PPAR-gamma (ví dụ, CS-7017), thuốc ức chế gamma-secretaza (ví dụ, RO4929097), liệu pháp di truyền ngoại gen (epigenetic) (ví dụ, 5-azaxitiđin), nitroglyxerin, thuốc ức chế MEK (ví dụ, AZD6244), thuốc ức chế kinaza phụ thuộc

xyclin (ví dụ, UCN-01), cholesterol-Fus1, chất kháng tubulin (hạt ống) (ví dụ, E7389), thuốc ức chế farnesyl-OH-transferaza (ví dụ, lonafarnib), độc tố miễn dịch (ví dụ, BB-10901, SS1 (dsFv) PE38), fondaparinux, chất phá vỡ mạch (ví dụ, AVE8062), thuốc ức chế PD-L1 (ví dụ, MDX-1105, MDX-1106), beta-glucan, NGR-hTNF, EMD 521873, thuốc ức chế MEK (ví dụ, GSK1120212), chất tương tự epothilone (ví dụ, ixabepilone), thuốc ức chế kinesin-spindle (ví dụ, 4SC-205), chất nhắm đích telomere (phần cuối nhiễm sắc thể) (ví dụ, KML-001), thuốc ức chế đường P70 (ví dụ, LY2584702), thuốc ức chế AKT (ví dụ, MK-2206), thuốc ức chế sự hình thành mạch (ví dụ, lenalidomide), thuốc ức chế phát tín hiệu Notch (ví dụ, OMP-21M18), kháng thể đặc hiệu đôi EGFR/c-Met EM-1 như được mô tả trong US2014/0141000A1, xạ trị liệu, phẫu thuật, và các kết hợp của chúng.

Các ví dụ về tác nhân điều trị có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế để điều trị ung thư buồng trứng bao gồm các loại thuốc được chấp thuận để điều trị ung thư buồng trứng, như melphalan (Alkeran®), bevacizumab (Avastin®), carboplatin, cyclophosphamide (Clafen®, Cytoxan®), clisplatin, doxorubicin hyđroclorua, gemcitabine hyđroclorua (Gemzar®), topotecan hyđroclorua (Hycamtin®), Olaparib (Lynparza®), carboplatin, cisplatin, paclitaxel (Taxol®), thiotepa và topotecan hyđroclorua. Các ví dụ khác về tác nhân điều trị có thể được sử dụng là ifosfamide, olaparib, oxaliplatin, pemetrexed disodium, SJG-136, etoposide, decitabine; miễn dịch trị liệu (ví dụ, APC8024, oregovomab, OPT-821), thuốc ức chế kinaza tyrosin (ví dụ, thuốc ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib), thuốc ức chế kép (ví dụ, E7080), thuốc ức chế đa kinaza (ví dụ, AZD0530, JI-101, sorafenib, sunitinib, pazopanib), thuốc ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab, BIBF 1120, cediranib, AZD2171), thuốc ức chế PDGFR (ví dụ, IMC-3G3), paclitaxel, thuốc ức chế topoisomeraza (ví dụ, karenitecin, Irinotecan), thuốc ức chế HDAC (ví dụ, valproate, vorinostat), thuốc ức chế thụ thể folat (ví dụ, farletuzumab), thuốc ức chế angiopoietin (yếu tố đóng góp hình thành mạch) (ví dụ, AMG 386), chất tương tự epothilone (ví dụ, ixabepilone), thuốc ức chế proteasome (ví dụ, carfilzomib), thuốc ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, OSI 906, AMG 479), thuốc ức chế PARP (ví dụ, veliparib, AG014699, iniparib, MK-4827), thuốc ức chế kinaza aurora (ví dụ, MLN8237, ENMD-2076), thuốc ức chế sự hình thành mạch (ví dụ, lenalidomide), thuốc ức chế DHFR (ví dụ, pralatrexate), thuốc điều trị trong xạ trị miễn dịch (ví dụ, Hu3S193), statin (ví dụ, lovastatin), thuốc ức chế topoisomeraza 1 (ví dụ, NKTR-102), vắc xin ung thư (ví dụ, vắc xin peptit dài tổng hợp p53, vắc xin OC-DC tự thân), thuốc ức chế mTOR (ví dụ, temsirolimus, everolimus), thuốc ức chế BCR/ABL (ví dụ, imatinib), chất đối kháng thụ thể

ET-A (ví dụ, ZD4054), chất chủ vận thụ thể TRAIL 2 (TR-2) (ví dụ, CS-1008), thuốc ức chế HGF/SF (ví dụ, AMG 102), EGEN-001, thuốc ức chế kinaza giống polo 1 (ví dụ, BI 6727), thuốc ức chế gamma-secretaza (ví dụ, RO4929097), thuốc ức chế Wee-1 (ví dụ, MK-1775), chất kháng tubulin (hạt ống) (ví dụ, vinorelbine, E7389), độc tố miễn dịch (ví dụ, denileukin diftitox), SB-485232, chất phá vỡ mạch (ví dụ, AVE8062), thuốc ức chế integrin (ví dụ, EMD 525797), thuốc ức chế kinesin-spindle (ví dụ, 4SC-205), revlimid, thuốc ức chế HER2 (ví dụ, MGAH22), thuốc ức chế ErrB3 (ví dụ, MM-121), xạ trị liệu, và các kết hợp của chúng.

Các ví dụ về tác nhân điều trị có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế để điều trị bệnh u tuỷ bao gồm một hoặc nhiều thuốc hóa trị liệu hoặc các loại thuốc kháng ung thư khác (ví dụ, chất tương tự thalidomide, ví dụ, lenalidomide), HSCT (Cook, (2008) J *Manag Care Pharm. (Tạp chí Dược phẩm được quản lý)* 14(7 Suppl):19-25), và kháng thể kháng TIM-3 (Hallett *và cộng sự* (2011) *J of American Society for Blood và Marrow Transplantation (Tạp chí Hiệp hội ghép máu và tủy Hoa Kỳ)* 17(8):1133-145), tế bào tua xung kháng nguyên khối u, sản phẩm dung hợp (ví dụ, dung hợp bằng điện) của các tế bào khối u và tế bào tua hoặc chủng ngừa với iđiotyp được tạo từ tương bào ác tính (được xem xét trong Yi (2009) *Cancer J (Tạp chí ung thư)* 15(6):502-10).

Các ví dụ về tác nhân điều trị có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế để điều trị ung thư thận, ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) hoặc RCC di căn bao gồm các loại thuốc được chấp thuận để điều trị RCC, bao gồm everolimus (Afinitor®), aldesleukin, bevacizumab (Avastin®), axitinib (Inlyta®), cabozantinib-S-Malate (Cabometyx®), aldesleukin (Proleukin®), lenvatinib mesylate (Lenvima®), sorafenib tosylate (Nexavar®), nivolumab (Opdivo®), pazopanib hyđroclorua, sorafenib tosylate, sunitinib (Sutent®), temsirolimus (Torisel®) và pazopanib hyđroclorua (Votrient®). Các ví dụ khác về tác nhân điều trị có thể được sử dụng là thuốc nhắm đích (ví dụ, thuốc ức chế VEGF như kháng thể đơn dòng đối với VEGF, ví dụ, bevacizumab, thuốc ức chế kinaza tyrosin VEGF như sorafenib, axitinib và pazopanib.

Các ví dụ về tác nhân điều trị có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế để điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính (AML) bao gồm các loại thuốc hóa trị liệu (ví dụ, cytarabine, hydroxyurea, clofarabine, melphalan, thiotepa, fludarabine, busulfan, etoposide, cordycepin, pentostatin, capecitabine, azacitidine, xyclophosphamit, cladribine, topotecan), thuốc ức chế kinaza tyrosin (ví dụ, thuốc ức chế BCR/ABL (ví dụ, imatinib, nilotinib), thuốc ức chế kép (ví dụ, dasatinib, bosutinib), thuốc ức chế đa kinaza (ví dụ, DCC-2036, ponatinib, sorafenib,

sunitinib, RGB-286638), interferon alfa, steroit, thuốc chống sự chết theo chương trình của tế bào (ví dụ, omacetaxine mepesuccinat), miễn dịch trị liệu (ví dụ, tế bào T trí nhớ giống Th1 CD4+ dị sinh /kháng thể kháng CD3/CD28 gắn với vi hạt/tế bào sát thủ cảm ứng cytokin tự thân (CIK), AHN-12), thuốc nhắm đích CD52 (ví dụ, alemtuzumab), thuốc ức chế HSP90 (ví dụ, tanespimycin, STA-9090, AUY922, XL888), thuốc ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), chất đối kháng SMO (ví dụ, BMS 833923), thuốc ức chế ribonucleotit reductaza (ví dụ, 3-AP), thuốc ức chế JAK-2 (ví dụ, INCB018424), hyđroxycloquine, retinoit (ví dụ, fenretinide), thuốc ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, UCN-01), thuốc ức chế HDAC (ví dụ, belinostat, vorinostat, JNJ-26481585), thuốc ức chế PARP (ví dụ, veliparib), chất đối kháng MDM2 (ví dụ, RO5045337), thuốc ức chế kinaza aurora B (ví dụ, TAK-901), xạ trị miễn dịch (ví dụ, kháng thể kháng CD33 gắn nhãn actinium-225 HuM 195), thuốc ức chế Hedgehog (ví dụ, PF-04449913), thuốc ức chế STAT3 (ví dụ, OPB-31121), KB004, vắc xin ung thư (ví dụ, AG858), cấy ghép tủy xương, cấy ghép tế bào gốc, xạ trị liệu, và các kết hợp của chúng.

Các ví dụ về tác nhân điều trị có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế để điều trị bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL) bao gồm các loại thuốc hóa trị liệu (ví dụ, fludarabine, xyclophosphamit, doxorubicin, vincristine, chlorambucil, bendamustine, chlorambucil, busulfan, gemcitabine, melphalan, pentostatin, mitoxantrone, 5-azacytidine, pemetrexed đi natri), thuốc ức chế kinaza tyrosin (ví dụ, thuốc ức chế EGFR (ví dụ, erlotinib), thuốc ức chế BTK (ví dụ, PCI-32765 (ibrutinib), thuốc ức chế đa kinaza (ví dụ, MGCD265, RGB-286638), thuốc nhắm đích CD-20 (ví dụ, rituximab, ofatumumab, RO5072759, LFB-R603), thuốc nhắm đích CD52 (ví dụ, alemtuzumab), prednisolone, darbepoetin alfa, lenalidomide, thuốc ức chế Bcl-2 (ví dụ, ABT-263), miễn dịch trị liệu (ví dụ, tế bào T trí nhớ giống Th1 CD4+ dị sinh /kháng thể kháng CD3/CD28 gắn với vi hạt, tế bào sát thủ cảm ứng cytokin tự thân (CIK), thuốc ức chế HDAC (ví dụ, vorinostat, axit valproic, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), thuốc ức chế XIAP (ví dụ, AEG35156), thuốc nhắm đích CD-74 (ví dụ, milatuzumab), thuốc ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), AT-101, độc tố miễn dịch (ví dụ, CAT-8015, kháng thể kháng Tac(Fv)-PE38 (LMB-2)), thuốc nhắm đích CD37 (ví dụ, TRU-016), xạ trị miễn dịch (ví dụ, 131-tositumomab), hyđroxycloquine, perifosine, thuốc ức chế SRC (ví dụ, dasatinib), thalidomide, thuốc ức chế PI3K delta (ví dụ, CAL-101), retinoit (ví dụ, fenretinide), chất đối kháng MDM2 (ví dụ, RO5045337), plerixafor, thuốc ức chế kinaza aurora (ví dụ, MLN8237, TAK-901), thuốc ức chế proteasome (ví dụ, bortezomib), thuốc nhắm đích CD-19 (ví dụ, MEDI-551, MOR208), thuốc ức chế MEK (ví dụ, ABT-348), thuốc

ức chế JAK-2 (ví dụ, INCB018424), tiền dược chất hoạt hóa giảm oxy (ví dụ, TH-302), paclitaxel hoặc thuốc paclitaxel, thuốc ức chế HSP90, thuốc ức chế AKT(ví dụ, MK2206), thuốc ức chế HMG-CoA (ví dụ, simvastatin), GNKG186, cấy ghép tủy xương, cấy ghép tế bào gốc, xạ trị liệu, và các kết hợp của chúng.

Các ví dụ về tác nhân điều trị có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế để điều trị bệnh bạch cầu lympho bào cấp (ALL) bao gồm các loại thuốc hóa trị liệu (ví dụ, prednisolone, dexamethasone, vincristine, asparaginase, daunorubicin, xyclophosphamit, cytarabine, etoposide, thioguanine, mercaptopurine, clofarabine, liposomal annamycin, busulfan, etoposide, capecitabine, decitabine, azacitidine, topotecan, temozolomide), thuốc ức chế kinaza tyrosin (ví dụ, thuốc ức chế BCR/ABL (ví dụ, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, thuốc ức chế đa kinaza (ví dụ, sorafenib), thuốc nhắm đích CD-20 (ví dụ, rituximab), thuốc nhắm đích CD52 (ví dụ, alemtuzumab), thuốc ức chế HSP90 (ví dụ, STA-9090), thuốc ức chế mTOR (ví dụ, everolimus, rapamycin), thuốc ức chế JAK-2 (ví dụ, INCB018424), thuốc ức chế thụ thể HER2/neu (ví dụ, trastuzumab), thuốc ức chế proteasome (ví dụ, bortezomib), methotrexat, asparaginase, thuốc nhắm đích CD-22 (ví dụ, epratuzumab, inotuzumab), miễn dịch trị liệu (ví dụ, tế bào sát thủ cảm ứng cytokin tự thân (CIK), AHN-12), blinatumomab, thuốc ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, UCN-01), thuốc nhắm đích CD45 (ví dụ, BC8), chất đối kháng MDM2 (ví dụ, RO5045337), độc tố miễn dịch (ví dụ, CAT-8015, DT2219ARL), thuốc ức chế HDAC (ví dụ, JNJ-26481585), JVRS-100, paclitaxel hoặc thuốc paclitaxel, thuốc ức chế STAT3 (ví dụ, OPB-31121), thuốc ức chế PARP (ví dụ, veliparib), EZN-2285, steroit, cấy ghép tủy xương, cấy ghép tế bào gốc, xạ trị liệu, và các kết hợp của chúng.

Các ví dụ về tác nhân điều trị có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế để điều trị bệnh bạch cầu dạng tủy cấp (AML) bao gồm các loại thuốc hóa trị liệu (ví dụ, cytarabine, daunorubicin, idarubicin, clofarabine, decitabine, vosaroxin, azacitidine, clofarabine, ribavirin, CPX-351, treosulfan, elacytarabine, azacitidine), thuốc ức chế kinaza tyrosin (ví dụ, thuốc ức chế BCR/ABL (ví dụ, imatinib, nilotinib), ON 01910.Na, thuốc ức chế đa kinaza (ví dụ, midostaurin, SU 11248, quizartinib, sorafinib), độc tố miễn dịch (ví dụ, gemtuzumab ozogamicin), protein dung hợp DT388IL3, thuốc ức chế HDAC (ví dụ, vorinostat, LBH589), plerixafor, thuốc ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), thuốc ức chế SRC (ví dụ, dasatinib), thuốc ức chế HSP90 (ví dụ, STA-9090), retinoit (ví dụ, bexarotene, thuốc ức chế kinaza aurora (ví dụ, BI 811283), thuốc ức chế JAK-2 (ví dụ, INCB018424), thuốc ức

chế kinaza giống polo (ví dụ, BI 6727), cenersen, thuốc nhắm đích CD45 (ví dụ, BC8), thuốc ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, UCN-01), chất đối kháng MDM2 (ví dụ, RO5045337), thuốc ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), LY573636-natri, ZRx-101, MLN4924, lenalidomide, miễn dịch trị liệu (ví dụ, AHN-12), histamin đihyđroclorua, cấy ghép tủy xương, cấy ghép tế bào gốc, xạ trị liệu, và các kết hợp của chúng.

Các ví dụ về tác nhân điều trị có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế để điều trị bệnh đa u tủy (MM) bao gồm các loại thuốc hóa trị liệu (ví dụ, melphalan, amifostine, xyclophosphamit, doxorubicin, clofarabine, bendamustine, fludarabine, adriamycin, SyB L-0501), thalidomide, lenalidomide, dexamethasone, pređnison, pomalidomide, thuốc ức chế proteasome (ví dụ, bortezomib, carfilzomib, MLN9708), vắc xin ung thư (ví dụ, GVAX), thuốc nhắm đích CD-40 (ví dụ, SGN-40, CHIR-12.12), perifosine, axit zoledronic, miễn dịch trị liệu (ví dụ, MAGE-A3, NY-ESO-1, HuMax-CD38), thuốc ức chế HDAC (ví dụ, vorinostat, LBH589, AR-42), aplidin, thuốc ức chế kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, PD-0332991, dinaciclib), arsen trioxit, CB3304, thuốc ức chế HSP90 (ví dụ, KW-2478), thuốc ức chế kinaza tyrosin (ví dụ, thuốc ức chế EGFR (ví dụ, cetuximab), thuốc ức chế đa kinaza (ví dụ, AT9283), thuốc ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab), plerixafor, thuốc ức chế MEK (ví dụ, AZD6244), IPH2101, atorvastatin, độc tố miễn dịch (ví dụ, BB-10901), NPI-0052, xạ trị miễn dịch (ví dụ, yttrium Y 90 ibritumomab tiuxetan), thuốc ức chế STAT3 (ví dụ, OPB-31121), MLN4924, thuốc ức chế kinaza aurora (ví dụ, ENMD-2076), IMGN901, ACE-041, thuốc ức chế CK-2 (ví dụ, CX-4945), và kháng thể kháng CD38 (e.g. DARZALEX® (daratumumab), cấy ghép tủy xương, cấy ghép tế bào gốc, xạ trị liệu, và các kết hợp của chúng.

Các ví dụ về tác nhân điều trị có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt là các loại thuốc đã được chấp thuận để điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt, như abirateron axetat (Zytiga®), bicalutamide (Casodex®), cabazitaxel (Jevtana®), các estrogen liên hợp (Premarin®), stradiol (Estrace®), estradiol valerate (Delestrogen®), estrogen, hợp chất được este hóa (Menest®), degarelix (Firmagon®), docetaxel (Taxotere®), enzalutamide (Xtandi®), flutamide, goserelin axetat (Zoladex®), Cabazitaxel (Jevtana®), leuprolide axetat (Lupron®), mitoxantrone hyđroclorua, nilutamide (Nilandron®) Sipuleucel-T (Provenge®) và rađi 223 điclorua (Xofigo®). Các loại thuốc khác có thể được sử dụng là thuốc hóa trị liệu (ví dụ, carboplatin, fludarabine), liệu pháp hormon (ví dụ, xyproteron axetat, ketoconazole, aminoglutethimide, abarelix, degarelix, leuprolide, triptorelin, buserelin),

thuốc ức chế kinaza tyrosin (ví dụ, thuốc ức chế kinaza kép (ví dụ, lapatanib), thuốc ức chế đa kinaza (ví dụ, sorafenib, sunitinib), thuốc ức chế VEGF (ví dụ, bevacizumab), TAK-700, vắc xin ung thư (ví dụ, BPX-101, PEP223), lenalidomide, TOK-001, thuốc ức chế thụ thể IGF-1 (ví dụ, cixutumumab), TRC105, thuốc ức chế kinaza aurora A (ví dụ, MLN8237), thuốc ức chế proteasome (ví dụ, bortezomib), OGX-011, xạ trị miễn dịch (ví dụ, HuJ591-GS), thuốc ức chế DAC (ví dụ, axit valproic, SB939, LBH589), hyđroxycloquin, thuốc ức chế mTOR (ví dụ, everolimus), dovitinib lactat, điindolylmetan, efavirenz, OGX-427, genistein, IMC-3G3, bafetinib, CP-675,206, xạ trị liệu, phẫu thuật, hoặc các kết hợp của chúng.

Các ví dụ về tác nhân điều trị có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế để điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào có vảy đầu và cổ (HNSCC) bao gồm methotrexat (Folex®, Mexate®), bleomycin (Blenoxane®), docetaxel (Taxotere®), erbitux (Cetuximab®), hydroxyurea (Hydrea®) hoặc pembrolizumab (Keytruda®),

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chủ vận TLR.

Theo một số phương án, chất chủ vận TLR3 là chất chủ vận TLR4.

Theo một số phương án, chất chủ vận TLR3 là chất chủ vận TLR7/8.

Ví dụ về các chất chủ vận TLR là Pam3Cys, là chất chủ vận TLR-1/2; CFA, chất chủ vận TLR-2; MALP2, chất chủ vận TLR-2; Pam2Cys, chất chủ vận TLR-2; FSL-1, chất chủ vận TLR-2; Hib-OMPC, chất chủ vận TLR-2; axit polyribosinic:polyribocytidic (Poly I:C), chất chủ vận TLR-3; axit polyadenosine-polyuridylic (poly AU), chất chủ vận TLR-3; axit polyinosinic-polycytidylic được ổn định bằng poly-L-lysin và carboxymetylxenluloza (Hiltonol®), chất chủ vận TLR-3; monophosphoryl lipit A (MPL), chất chủ vận TLR-4; LPS, chất chủ vận TLR-4; protein flagellin vi khuẩn, chất chủ vận TLR-5; sialyl-Tn (STn), hyđrat carbon liên kết với thành phần nhầy MUCI trên một số tế bào ung thư ở người và chất chủ vận TLR-4; imiquimod, chất chủ vận TLR-7; resiquimod, chất chủ vận TLR-7/8; loxoribine, chất chủ vận TLR-7/8; và đinucleotit CpG không được metyl hóa (CpG-ODN), chất chủ vận TLR-9.

Các ví dụ về các chất chủ vận TLR4 là các kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với TLR4.

Theo một số phương án được mô tả trong bản mô tả này, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể liên kết với CSF-1R.

Các ví dụ về kháng thể liên kết với CSF-1R là các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2013132044.

Theo một số phương án được mô tả trong bản mô tả này, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chủ vận LXRβ.

Theo một số phương án được mô tả trong bản mô tả này, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chủ vận DR4.

Theo một số phương án được mô tả trong bản mô tả này, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất chủ vận DR5.

Các chất chủ vận DR4 và DR5 được mô tả, ví dụ, trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2014159562.

Theo một số phương án được mô tả trong bản mô tả này, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng galectin 1.

Các ví dụ về kháng thể kháng galectin 1 có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế là các kháng thể được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2015013389.

Theo một số phương án được mô tả trong bản mô tả này, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với thuốc ức chế BTK.

Theo một số phương án, thuốc ức chế BTK là IMBRUVICA® (ibrutinib).

Theo một số phương án được mô tả trong bản mô tả này, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng HER2.

Theo một số phương án được mô tả trong bản mô tả này, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng CD20.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với (ví dụ, trước, đồng thời hoặc sau) cấy ghép tủy xương, liệu pháp hủy diệt tế bào T bằng cách sử dụng thuốc hóa trị liệu như fludarabine, xạ trị bức xạ tia bên ngoài (XRT), xyclophosphamit, và/hoặc các kháng thể như OKT3 hoặc CAMPATH. Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng sau liệu pháp hủy diệt tế bào B như các loại thuốc phản ứng với CD20, ví dụ, Rituxan. Ví dụ, trong một phương án, các đối tượng có thể trải qua chuẩn điều trị bằng hóa trị liệu liều cao sau đó cấy ghép tế bào gốc máu ngoại vi. Theo một số phương án, sau khi cấy ghép, các đối tượng được nhận kháng thể theo sáng chế.

Theo một số phương án được mô tả trong bản mô tả này, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng trước hoặc sau khi phẫu thuật.

Theo một số phương án được mô tả trong bản mô tả này, các kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với xạ trị liệu.

Xạ trị liệu có thể được sử dụng bằng các phương pháp khác nhau, bao gồm xạ trị tia bên ngoài, xạ trị bên trong, xạ trị cấy ghép, xạ phẫu đích, xạ phẫu toàn thân, xạ trị và xạ trị áp sát kẽ lâu dài hoặc tạm thời. Xạ trị tia bên ngoài liên quan đến xạ trị bảo giác 3 chiều trong đó trường bức xạ là bức xạ cục bộ được thiết kế (ví dụ, bức xạ được chiếu đến đích hoặc cơ quan được chọn trước), hoặc xạ trị tập trung. Xạ trị tập trung có thể được chọn từ xạ phẫu đích (stereotactic radiosurgery), xạ phẫu đích phân đoạn (fractionated stereotactic radiosurgery), hoặc xạ trị điều biến liều (IMRT). Xạ trị tập trung có thể có nguồn xạ trị là chùm tia hạt (proton), cobalt-60 (photon) máy gia tốc tuyến tính (tia x) (xem, ví dụ WO 2012/177624). "Xạ trị áp sát" chỉ xạ trị được cung cấp bằng cách đưa vật chất phóng xạ được hạn chế một phần vào cơ thể tại hoặc gần khối u hoặc vị trí bị bệnh mô tăng sinh khác, và bao gồm sự phơi nhiễm với các đồng vị phóng xạ (ví dụ, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, và các đồng vị phóng xạ của Lu). Các nguồn bức xạ phù hợp để sử dụng là chất xử lý tế bào bao gồm cả chất rắn và chất lỏng. Nguồn bức xạ có thể là chất đồng vị phóng xạ, như I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 làm nguồn rắn, I-125 làm nguồn lỏng, hoặc các chất đồng vị phóng xạ khác phát ra photon, hạt beta, bức xạ gamma, hoặc các tia trị liệu khác. Vật chất phóng xạ cũng có thể là lưu chất được làm từ dung dịch chất đồng vị phóng xạ bất kỳ, ví dụ, dung dịch I-125 hoặc I-131, hoặc lưu chất phóng xa có thể được sản xuất bằng cách sử dụng huyền phù đặc của lưu chất phù hợp chứa các hạt nhỏ bao gồm các chất đồng vị phóng xạ rắn, như Au-198, Y-90. Các chất đồng vị phóng xạ có thể được bao bọc trong các vi cầu phóng xạ hoặc gel.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng kết hợp với decarbazine để điều trị u hắc tố ác tính. Không bị ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết cụ thể nào, việc kết hợp sử dụng sự ức chế PD-1 và/hoặc TIM-3 với thuốc hóa trị liệu được cho là được hỗ trợ bởi sự chết tế bào, là kết quả của tác dụng gây độc tế bào của hầu hết các hợp chất hóa trị liệu, có thể làm tăng mức kháng nguyên khối u trong đường trình diện kháng nguyên. Các liệu pháp kết hợp khác có thể tạo nên đồng vận với sự ức chế PD-1 và/hoặc TIM-3 qua cơ chế sự chết tế bào là xạ trị, phẫu thuật và dẫn xuất hormon. Mỗi quy trình này đều tạo nguồn kháng nguyên khối u trong vật chủ. Các thuốc ức chế sự tạo thành mạch có thể kết hợp với sự ức chế PD-1 và/hoặc TIM-3. Việc ức chế sự tạo thành mạch có thể dẫn đến sự chết tế bào, mà có thể đưa kháng nguyên khối u vào các đường trình diện kháng nguyên của vật chủ.

Các kháng thể PD-1 và/hoặc TIM-3 đơn đặc hiệu của sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể đặc hiệu đôi. Các kháng thể đặc hiệu đôi có thể được sử

dụng để nhắm đích hai kháng nguyên riêng biệt. Ví dụ, các kháng thể đặc hiệu đôi kháng thụ thể Fc/kháng kháng nguyên khối u (ví dụ, Her-2/neu) đã được sử dụng để nhắm đích các đại thực bào đến các vị trí khối u. Việc nhắm đích đặc hiệu đôi có thể hoạt hóa hiệu quả hơn các đáp ứng đặc hiệu khối u. Nhánh tế bào T của các đáp ứng này có thể được tăng lên bằng cách ức chế PD-1 và/hoặc TIM-3. Hoặc, kháng nguyên có thể được đưa trực tiếp đến các tế bào tua bằng cách sử dụng các kháng thể đặc hiệu đôi liên kết với kháng nguyên khối u và dấu ấn bề mặt tế bào đặc hiệu tế bào tua.

Các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng không liên hợp hoặc liên hợp với chất thứ hai, ví dụ, thuốc gây độc tế bào, các đồng vị phóng xạ hoặc protein, ví dụ, độc tố protein hoặc protein vi rút. Các phân tử kháng thể có thể được sử dụng để truyền các loại tác nhân điều trị khác nhau, ví dụ, các gốc gây độc tế bào, ví dụ, thuốc điều trị, các đồng vị phóng xạ, các phân tử có nguồn gốc thực vật, nấm hoặc vi khuẩn, hoặc các protein sinh học (ví dụ, các độc tố protein) hoặc các hạt (ví dụ các hạt vi rút tái tổ hợp, ví dụ; thông qua protein phủ vi rút) hoặc hỗn hợp của chúng.

Các bệnh nhiễm trùng

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị đối tượng đã bị phơi nhiễm độc tố hoặc tác nhân gây bệnh cụ thể bằng các kháng thể theo sáng chế trong khoảng thời gian đủ để điều trị cho đối tượng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng mắc bệnh nhiễm trùng, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể theo sáng chế trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh nhiễm trùng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng bị nhiễm vi rút, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể theo sáng chế trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh nhiễm vi rút.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng bị nhiễm khuẩn, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể theo sáng chế trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị đối tượng bị nhiễm nấm, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng điều trị hữu hiệu kháng thể theo sáng chế trong khoảng thời gian đủ để điều trị bệnh nhiễm nấm.

Trong quá trình điều trị bệnh nhiễm trùng (ví dụ cấp và/hoặc mạn tính), việc sử dụng các kháng thể theo sáng chế có thể kết hợp với các phương pháp điều trị thông thường bên cạnh hoặc thay vì bước kích thích các cơ chế phòng vệ miễn dịch tự nhiên của vật chủ đối với sự nhiễm trùng. Các cơ chế phòng vệ miễn dịch tự nhiên của vật chủ đối với sự nhiễm trùng bao gồm viêm, sốt, phòng vệ qua trung gian kháng thể, phòng vệ qua trung gian lympho bào T, bao gồm sự tiết lymphokine và các tế bào T gây độc tế bào (đặc biệt trong quá trình nhiễm vi rút), opsonin hóa (hỗ trợ sự thực bào) và ly giải qua trung gian bổ thể, và sự thực bào. Khả năng của các kháng thể theo sáng chế trong việc tái hoạt hóa các tế bào T hoạt động bất thường sẽ hữu ích trong việc điều trị các bệnh nhiễm trùng mạn tính, cụ thể là các loại bệnh trong đó miễn dịch qua trung gian tế bào quan trọng đối với sự phục hồi hoàn toàn.

Tương tự như việc sử dụng kháng thể để điều trị các khối u như trình bày ở phần trên, các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng riêng, hoặc dưới dạng thuốc bổ trợ, kết hợp với các vắc xin, để kích thích các đáp ứng miễn dịch đối với các tác nhân gây bệnh, các độc tố và các tự kháng nguyên. Các ví dụ về các tác nhân gây bệnh mà có thể sử dụng phương pháp điều trị này bao gồm các tác nhân gây bệnh mà hiện tại không có vắc xin hiệu quả nào cho chúng, hoặc các tác nhân gây bệnh mà các vắc xin thông thường không đạt được hiệu quả hoàn toàn. Các tác nhân gây bệnh này bao gồm HIV, vi rút viêm gan (A, B, & C), cúm, herpes, Giardia, sốt rét, Leishmania, tụ cầu vàng và trực khuẩn mủ xanh (Pseudomonas Aeruginosa). Sự ức chế PD-1 và/hoặc TIM-3 có thể có hiệu quả đối với các bệnh nhiễm trùng đã hình thành như HIV trình diện các kháng nguyên thay đổi trong quá trình nhiễm trùng. Các epitope mới này được nhận dạng là thể ngoại lai vào thời điểm sử dụng các kháng thể theo sáng chế, theo đó tạo được đáp ứng tế bào T mạnh mẽ, các đáp ứng này không bị suy yếu bởi các tín hiệu âm tính qua PD-1 hoặc TIM-3.

Vi rút

Đối với các bệnh nhiễm trùng có nguyên nhân từ vi rút, các kháng thể theo sáng chế có thể được kết hợp với các liệu pháp điều trị tiêu chuẩn để điều trị các bệnh nhiễm vi rút. Các liệu pháp điều trị tiêu chuẩn này khác nhau tùy theo loại vi rút, mặc dù trong hầu hết các trường hợp, việc sử dụng huyết thanh người chứa các kháng thể (ví dụ IgA, IgG) đặc hiệu với vi rút có thể có hiệu quả.

Các ví dụ về các vi rút gây bệnh gây ra các bệnh nhiễm trùng có thể điều trị được bằng các kháng thể theo sáng chế bao gồm vi rút HIV, vi rút viêm gan (A, B, hoặc C), vi rút

herpes (ví dụ, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, và CMV, vi rút Epstein Barr), vi rút adeno, vi rút cúm, vi rút gây sốt vàng da (flavivirus), vi rút echo, vi rút rhino, vi rút coxsackie, vi rút corona, vi rút hợp bào hô hấp, vi rút quai bị, vi rút rota, vi rút sởi, vi rút rubella, vi rút parvo, vi rút vaccinia (vi rút bệnh đậu mùa), vi rút HTLV, vi rút dengue, vi rút papilloma, vi rút u mềm lây (molluscum virus), vi rút bệnh bại liệt (poliovirus), vi rút bệnh dại, vi rút JC và vi rút arboviral encephalitis.

Theo một số phương án, nhiễm vi rút là nhiễm vi rút cúm. Nhiễm vi rút cúm có thể gây ra sốt, ho, đau cơ, đau đầu và mệt mỏi, thường xảy ra theo bệnh dịch theo mùa. Cúm cũng liên quan đến một số rối loạn hậu nhiễm trùng, như viêm não, viêm màng ngoài tim-cơ tim, hội chứng Goodpasture, và hội chứng Reye. Nhiễm vi rút cúm cũng có thể ức chế các cơ chế phòng vệ kháng khuẩn thông thường ở phổi, như vậy bệnh nhân hồi phục cúm có nguy cơ tăng cao phát triển bệnh viêm phổi do vi khuẩn. Các protein bề mặt vi rút cúm thể hiện sự thay đổi kháng nguyên rõ rệt do đột biến và tái tổ hợp. Theo đó, các lympho bào T gây độc tế bào là các chất mang chính của vật chủ trong việc loại trừ vi rút sau khi nhiễm. Cúm được phân loại thành ba dạng chính: A, B và C. Cúm A khác biệt ở chỗ nó gây nhiễm ở cả người và nhiều loại động vật khác (ví dụ, lợn, ngựa, chim và hải cẩu) và là nguyên nhân chính gây nên đại dịch cúm. Tế bào có thể bị nhiễm hai chủng vi rút cúm A, các bộ gen ARN được phân đoạn của hai loại vi rút mẹ trộn lẫn nhau trong khi sao chép để tạo bản sao lai, tạo nên các chủng bệnh dịch mới. Vi rút cúm B không sao chép ở động vật và do đó có ít biến đổi di truyền hơn và vi rút cúm C chỉ có một kiểu huyết thanh.

Hầu hết các liệu pháp thông thường giúp giảm nhẹ các triệu chứng từ việc bị nhiễm vi rút, trong khi đáp ứng miễn dịch của vật chủ sẽ làm tiêu tan bệnh. Tuy nhiên, một số chủng (ví dụ, vi rút cúm A) có thể khiến cho bệnh nặng hơn và tử vong. Cúm A có thể được điều trị lâm sàng và phòng ngừa bằng cách cho sử dụng các thuốc ức chế amin dạng vòng amantađin và rimantađin ức chế vi rút sao chép. Tuy nhiên, việc sử dụng lâm sàng các loại thuốc này bị hạn chế do xảy ra các phản ứng có hại tương đối nhiều, phổ kháng vi rút hẹp (chỉ vi rút cúm A), và xu hướng phát triển tính kháng của vi rút. Việc sử dụng kháng thể IgG huyết thanh đối với các protein chính trên bề mặt vi rút cúm là hemagglutinin (kháng nguyên ngưng kết hồng cầu) và neuraminidase có thể ngăn ngừa nhiễm trùng lên phổi, trong khi IgA niêm mạc cần thiết để ngăn ngừa nhiễm trùng lên đường hô hấp trên và khí quản. Phương pháp điều trị hiệu quả nhất trong thời điểm hiện tại đối với bệnh cúm là chủng ngừa bằng cách sử dụng vi rút đã bị bất hoạt bằng formalin hoặc β-propiolactone.

Theo một số phương án, nhiễm trùng là nhiễm vi rút viêm gan, ví dụ, nhiễm vi rút viêm gan B hoặc C.

Vi rút viêm gan B (HB-V) là tác nhân gây bệnh qua đường máu nhiễm trùng phổ biến nhất. Nó là nguyên nhân chính gây bệnh viêm gan cấp và mạn tính và ung thư biểu mô gan, cũng như bệnh nhiễm trùng mạn tính, dai dẳng. Sau khi nhiễm trùng, các vi rút sao chép trong các tế bào gan, đồng thời sau đó chúng phóng thích kháng nguyên bề mặt HBsAg. Sự phát hiện các mức HBsAg vượt quá trong huyết thanh được sử dụng làm phương pháp tiêu chuẩn để chẩn đoán nhiễm vi rút viêm gan B. Nhiễm trùng cấp có thể giảm bớt hoặc có thể phát triển thành nhiễm trùng dai dẳng mạn tính. Các thuốc điều trị hiện tại đối với HBV mạn tính bao gồm α-interferon, chất này làm tăng biểu hiện kháng nguyên bạch cầu người loại I (HLA) trên bề mặt các tế bào gan, từ đó hỗ trợ sự nhận diện của chúng bằng các lympho bào T gây độc tế bào. Ngoài ra, các chất tương tự nucleosit là ganciclovir, famciclovir và lamivudine cũng được biết là có hiệu lực trong điều trị bệnh nhiễm HBV trong các thử nghiệm lâm sàng. Thuốc điều trị bổ sung đối với HBV bao gồm α-interferon tiếp hợp với peg, adenfovir, entecavir và telbivudine. Trong khi miễn dịch thụ động có thể được tạo ra bằng cách sử dụng ngoài đường uống các kháng thể kháng huyết thanh HBsAg, chủng ngừa bằng HBsAg bất hoạt hoặc tái tổ hợp cũng tạo được đề kháng đối với nhiễm trùng. Các kháng thể theo sáng chế có thể được kết hợp với các phương pháp điều trị thông thường đối với nhiễm vi rút viêm gan B để mang lại lợi ích điều trị.

Nhiễm vi rút viêm gan C (HC-V) có thể dẫn đến bệnh viêm gan dạng mạn tính, gây nên bệnh xơ gan. Trong khi các triệu chứng tương tự như các bệnh nhiễm vi rút viêm gan B, trái ngược với HB-V, vật chủ bị nhiễm có thể không có triệu chứng trong 10-20 năm. Các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu, hoặc được kết hợp với chuẩn điều trị bệnh nhiễm vi rút viêm gan C. Ví dụ, các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng với một hoặc nhiều loại thuốc trong số các loại thuốc Sovaldi (sofosbuvir) Olysio (simeprevir), thêm ribavirin hoặc interferon tiếp hợp với peg. Mặc dù các chế độ bao gồm Incivek (telaprevir) hoặc Victrelis (boceprevir) thêm ribavirin và interferon tiếp hợp với peg cũng được chấp thuận, chúng liên quan đến sự tăng các phản ứng phụ và thời gian điều trị kéo dài.

Phương pháp điều trị nhiễm HC-V thông thường bao gồm việc sử dụng hỗn hợp α-interferon và ribavirin. Liệu pháp điều trị nhiễm HC-V tiềm năng triển vọng là thuốc ức chế proteaza (VX-960). Các thuốc điều trị bổ sung bao gồm bavituximab (kháng thể liên kết với phospholipit phosphatiđylserin anion theo cơ chế phụ thuộc B2-glycoprotein I, Peregrine Pharmaceuticals), kháng thể kháng protein phủ vi rút HPV E2 (ví dụ, ATL 6865-Ab68+Ab65,

XTL Pharmaceuticals) và Civacir® (globulin miễn dịch người kháng HCV đa dòng). Các kháng thể theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều phương pháp điều trị thông thường đối với nhiễm vi rút viêm gan C để mang lại lợi ích điều trị. Các chất ức chế proteaza, polymeraza và NS5A có thể sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế để điều trị đặc hiệu bệnh nhiễm vi rút viêm gan C bao gồm các loại được mô tả trong US 2013/0045202.

Trong phương án khác, nhiễm vi rút là nhiễm vi rút bệnh sởi. Sau khi ủ 9-11 ngày, các vật chủ bị nhiễm vi rút sởi sẽ phát triển các hiện tượng sốt, ho, sổ mũi và viêm kết mạc. Trong vòng 1-2 ngày, phát ban hồng ban sẩn vòng phát triển, nhanh chóng lan ra toàn bộ cơ thể. Do sự nhiễm vi rút này cũng ức chế miễn dịch tế bào, vật chủ có nguy cơ phát triển bội nhiễm vi khuẩn cao hơn, bao gồm viêm tai giữa, viêm phổi và viêm não tủy hậu nhiễm trùng. Nhiễm vi rút cấp liên quan đến tình trạng bệnh nghiêm trọng và tử vong, đặc biệt ở những người trẻ có dinh dưỡng kém.

Điều trị sởi bao gồm bước sử dụng thụ động kháng thể IgG người tổng hợp mà có thể ngăn ngừa nhiễm trùng ở những đối tượng không miễn dịch, ngay cả khi ngừng trong một tuần sau khi phơi nhiễm. Tuy nhiên, tạo miễn dịch trước bằng vi rút sống được cho giảm độc là phương pháp điều trị hiệu quả nhất và ngăn ngừa bệnh được ở hơn 95% đối tượng được tạo miễn dịch. Do chỉ có một loại huyết thanh của vi rút này, một lần tạo miễn dịch hoặc nhiễm truyền thường bảo vệ cả đời khỏi bị nhiễm trùng sau đó.

Trong một tỷ lệ nhỏ những vật chủ được cho nhiễm trùng, bệnh sởi có thể phát triển thành SSPE, là rối loạn thần kinh tiến triển mạn tính có nguyên nhân từ việc nhiễm trùng kéo dài lên hệ thần kinh trung ương. SSPE bị gây ra bởi các biến thể vô tính của vi rút sởi với các sai sót can thiệp vào quá trình tập hợp và phát tán vi rút. Đối với các bệnh nhân này, việc tái hoạt hóa các tế bào T bằng các kháng thể theo sáng chế để có thể hỗ trợ việc tiêu diệt vi rút là điều lý tưởng.

Trong phương án khác, nhiễm vi rút là nhiễm vi rút HIV. HIV tấn công các tế bào $CD4^+$, bao gồm các lympho bào T, bạch cầu đơn nhân-đại thực bào, tế bào tua nang và các tế bào Langerhan, và các tế bào trợ giúp/cảm ứng $CD4^+$ bị làm mất. Kết quả là, vật chủ mắc phải sự khiếm khuyết nghiêm trọng trong miễn dịch qua trung gian tế bào. Nhiễm HIV gây nên bệnh AIDS ở ít nhất 50% cá thể, và bị lây truyền qua tiếp xúc tình dục, sử dụng máu hoặc sản phẩm máu bị nhiễm, thụ tinh nhân tạo với tinh dịch bị nhiễm, phơi nhiễm với kim tiêm hoặc xi-ranh chứa máu và truyền từ mẹ bị nhiễm sang trẻ sơ sinh trong quá trình sinh nở.

Vật chủ bị nhiễm HIV có thể không có triệu chứng, hoặc có thể phát triển bệnh cấp giống như tăng bạch cầu đơn nhân—sốt, đau đầu, đau họng, mệt mỏi và phát ban. Các triệu chứng có thể tiến triển thành rối loạn chức năng miễn dịch tiến triển, bao gồm sốt dai dẳng, toát mồ hôi ban đêm, giảm cân, tiêu chảy không rõ nguyên nhân, chàm, bệnh vảy nến, viêm da tiết bã, zona thần kinh, nấm miệng và bạch sản niêm mạc miệng. Các bệnh nhiễm trùng cơ hội bởi vật chủ ký sinh trùng là phổ biến ở các bệnh nhân phát triển bệnh nhiễm vi rút thành AIDS.

Các thuốc điều trị HIV bao gồm các loại thuốc kháng vi rút bao gồm các chất tương tự nucleosit, zidovudine (AST) dùng riêng hay dùng kết hợp với didanosine hoặc zalcitabine, dideoxyinosine, dideoxycytidine, lamidvudine, stavudine; các thuốc ức chế phiên mã ngược như delavirdine, nevirapine, loviride, và các thuốc ức chế proteinaza như saquinavir, ritonavir, indinavir và nelfinavir. Các thuốc điều trị HIV bao gồm EDURANT® (rilpivirine). Các kháng thể theo sáng chế có thể được kết hợp với các phương pháp điều trị thông thường đối với bệnh nhiễm HIV để mang lại lợi ích điều trị.

Trong phương án khác, nhiễm vi rút là nhiễm vi rút cytomegalo (CMV). Nhiễm CMV thường liên quan đến việc tái nhiễm dai dẳng và tiềm ẩn. CMV truyền nhiễm và ở dạng tiềm ẩn trong các bạch cầu đơn nhân và các tế bào tiền thân bạch cầu hạt-bạch cầu đơn nhân. Các triệu chứng lâm sàng của CMV bao gồm các triệu chứng giống như bệnh tăng bạch cầu đơn nhân (nghĩa là, sốt, sưng hạch, mệt mỏi) và có xu hướng phát triển phát ban da dị ứng đối với kháng sinh. Vi rút được lan truyền bằng tiếp xúc trực tiếp. Vi rút được phát tán trong nước tiểu, nước bọt, tinh dịch và trong các dịch khác của cơ thể người ở mức độ ít hơn. Có thể truyền từ mẹ bị nhiễm sang thai nhi hoặc trẻ sơ sinh và qua đường truyền máu và cấy ghép cơ quan. Nhiễm CMV tạo nên suy yếu tổng thể trong miễn dịch tế bào, được đặc trưng bởi các đáp ứng tạo phôi dâu bị suy yếu đối với các chất gây giãn phân không đặc hiệu và các kháng nguyên CMV đặc hiệu và khả năng gây độc tế bào bị giảm bớt.

Các thuốc điều trị nhiễm CMV bao gồm các thuốc kháng vi rút ganciclovir, foscarnet và cidovir, nhưng các thuốc này thường chỉ được kê đơn cho các bệnh nhân bị thiếu sức đề kháng. Các kháng thể theo sáng chế trong bản mô tả này có thể được kết hợp với các phương pháp điều trị thông thường đối với bệnh nhiễm vi rút cytomegalo để mang lại lợi ích điều trị.

Trong phương án khác, nhiễm vi rút là nhiễm vi rút Epstein-Barr (EBV). EBV có thể gây ra các bệnh nhiễm trùng dai dẳng và tiềm ẩn và chủ yếu tấn công tế bào B. Nhiễm EBV gây nên tình trạng lâm sàng là tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng bao gồm sốt, đau họng,

thường có tiết dịch, bệnh lý hạch toàn thân và lách to. Viêm gan cũng xuất hiện mà có thể phát triển thành vàng da.

Trong khi các điều trị thông thường đối với nhiễm EBV là giảm nhẹ các triệu chứng, EBV liên quan đến sự phát triển một số bệnh ung thư nhất định như ung thư hạch bạch huyết Burkitt và ung thư mũi họng. Theo đó, việc loại trừ các bệnh nhiễm vi rút trước khi các biến chứng phát triển sẽ mang lại lợi ích lớn. Các kháng thể theo sáng chế có thể được kết hợp với các phương pháp điều trị thông thường đối với nhiễm vi rút Epstein-Barr để mang lại lợi ích điều trị.

Trong phương án khác, nhiễm vi rút là nhiễm vi rút herpes đơn dạng (HSV). HSV được truyền qua tiếp xúc trực tiếp với vật chủ bị nhiễm. Việc nhiễm trực tiếp có thể không có triệu chứng, nhưng thường tạo nên các bọng nước chứa các hạt nhiễm trùng. Bệnh có biểu hiện lâm sàng theo các chu kỳ hoạt động của bệnh, trong có các tổn thương xuất hiện và biến mất do vi rút âm thầm tác động đến hạch thần kinh cho các đợt bùng phát tiếp theo. Các tổn thương có thể ở trên mặt, đường sinh dục, mắt và/hoặc tay. Trong một số trường hợp, sự nhiễm trùng có thể gây nên bệnh viêm não.

Các biện pháp điều trị bệnh nhiễm vi rút herpes chủ yếu là để làm mất các đợt bùng phát triệu chứng, và bao gồm các loại thuốc kháng vi rút hệ thống như: acyclovir (ví dụ, Zovirax®), valaciclovir, famciclovir, penciclovir, và các loại thuốc sử dụng tại chỗ như docosanol (Abreva®), tromantadine và zilactin. Việc loại trừ các bệnh nhiễm vi rút herpes tiềm ẩn sẽ mang lại lợi ích lâm sàng lớn. Các kháng thể theo sáng chế có thể được kết hợp với các phương pháp điều trị thông thường đối với nhiễm vi rút herpes để mang lại lợi ích điều trị.

Trong phương án khác, nhiễm vi rút là nhiễm vi rút T-lymphotrophic (vi rút gây u lympho tế bào T) người (HTLV-1, HTLV-2). HTLV được truyền qua tiếp xúc tình dục, nuôi con bằng sữa mẹ hoặc phơi nhiễm với máu bị nhiễm trùng. Vi rút hoạt hóa các tế bào Th1, khiến cho chúng tăng sinh quá mức và sản xuất quá mức các cytokin liên quan đến Th1 (ví dụ, IFN-γ và TNF-α). Điều này ngược lại sẽ tạo ức chế đối với các lympho bào Th2 và giảm sản lượng cytokin Th2 (ví dụ, IL-4, IL-5, IL-10 và IL-13), làm giảm khả năng của vật chủ bị nhiễm bệnh trong việc tạo đáp ứng miễn dịch đủ đối với các sinh vật xâm nhập cần đáp ứng phụ thuộc Th2 để loại trừ chúng (ví dụ, các bệnh nhiễm trùng ký sinh, sản xuất các kháng thể niêm mạc hoặc thể dịch).

Các bệnh nhiễm HTLV dẫn đến các bệnh nhiễm trùng cơ hội dẫn đến các bệnh giãn phế quản, viêm da và bội nhiễm Staphylococcus spp. và Strongyloides spp. dẫn đến tử vong

do nhiễm trùng huyết đa vi khuẩn. Nhiễm HTLV có thể trực tiếp dẫn đến bệnh bạch cầu/ung thư hạch bạch huyết tế bào T ở người trưởng thành và bệnh tế bào thần kinh vận động trên mất myelin tiến triển được biết đến dưới dạng HAM/TSP. Việc loại trừ các bệnh nhiễm vi rút HTLV tiềm ẩn sẽ mang lại lợi ích lâm sàng lớn. Các kháng thể theo sáng chế có thể được kết hợp với các phương pháp điều trị thông thường đối với bệnh nhiễm HTLV để mang lại lợi ích điều trị.

Trong phương án khác, nhiễm vi rút là nhiễm vi rút papilloma người (HPV). HPV chủ yếu tấn công các tế bào keratin và xuất hiện theo hai dạng: trên da và tại đường sinh dục. Việc truyền bệnh được tin rằng xảy ra qua tiếp xúc trực tiếp và/hoặc hoạt động tình dục. Cả nhiễm HPV trên da và tại đường sinh dục có thể dẫn đến các mụn cóc và các nhiễm trùng tiềm ẩn và thường là nhiễm trùng tái phát, được kiểm soát bằng miễn dịch vật chủ kiểm soát các triệu chứng và ức chế sự xuất hiện của mụn cóc, nhưng để vật chủ có khả năng truyền bệnh cho người khác.

Nhiễm HPV cũng có thể dẫn đến một số bệnh ung thư, như ung thư cổ tử cung, ung thư hậu môn, ung thư âm hộ, ung thư dương vật và ung thư họng miệng. Hiện tại không có cách điều trị bệnh nhiễm HPV, nhưng phương pháp điều trị hiện nay là sử dụng tại chỗ imiquimod kích thích hệ miễn dịch tấn công vùng bị ảnh hưởng. Việc loại trừ các bệnh nhiễm vi rút HPV tiềm ẩn sẽ mang lại lợi ích lâm sàng lớn. Các kháng thể theo sáng chế có thể được kết hợp với các phương pháp điều trị thông thường đối với bệnh nhiễm HPV để mang lại lợi ích điều trị.

Các bệnh nhiễm khuẩn

Một số ví dụ về vi khuẩn gây bệnh gây nên các bệnh nhiễm khuẩn có thể điều trị bằng các kháng thể theo sáng chế bao gồm vi khuẩn giang mai, chlamydia, rickettsial, mycobacteria, tụ cầu khuẩn, liên cầu khuẩn, phế cầu khuẩn, màng não cầu khuẩn và lậu cầu, klebsiella, serratia, pseudomonas, legionella, vi khuẩn bạch hầu, salmonella, trực khuẩn, vi khuẩn tả, vi khuẩn uốn ván, botulinum, vi khuẩn bệnh than, vi khuẩn bệnh dịch hạch, leptospira, và vi khuẩn bệnh lyme. Các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các phương thức điều trị hiện nay đối với các bệnh nhiễm trùng nêu trên. Ví dụ, các thuốc điều trị cho bệnh giang mai bao gồm penixilin (ví dụ, penixilin G.), tetraxyclin, đoxyxycline, ceftriaxon và azithromyxin.

Bệnh lyme có nguyên nhân từ xoắn khuẩn Borrelia burgdorferi được truyền sang người do ve cắn. Bệnh có biểu hiện lâm sàng ban đầu là phát ban cục bộ, sau đó có các triệu chứng như cúm bao gồm mỏi mệt, sốt, đau đầu, cứng cổ và đau khớp. Các biểu hiện lâm sàng sau

đó có thể bao gồm viêm khớp chuyển vị và viêm đa khớp, có liên quan đến thần kinh và tim với việc liệt dây thần kinh sọ và bệnh rễ thần kinh, viêm cơ tim và loạn nhịp tim. Một số trường hợp bệnh lyme trở nên dai dẳng, dẫn đến các tổn thương không thể hồi phục tương tự như giang mai giai đoạn ba. Điều trị hiện nay đối với bệnh lyme bao gồm chủ yếu là sử dụng các thuốc kháng sinh. Các chủng kháng kháng sinh có thể được điều trị bằng hyđroxycloquin hoặc methotrexat. Các bệnh nhân kháng kháng sinh bị đau thần kinh có thể được điều trị bằng gabapentin. Minocycline có thể có hiệu quả trong điều trị bệnh lyme muộn/mãn tính với biểu hiện về đau thần kinh hoặc các biểu hiện viêm lâm sàng khác.

Các dạng borreliois khác, như các loại có nguồn gốc từ B. recurentis, B. hermsii, B. turicatae, B. parikeri, B. hispanica, B. duttonii và B. persica, cũng như leptospira (ví dụ, L. interrogans), thông thường sẽ tự biến mất trừ khi hàm lượng máu đạt đến các nồng độ có thể gây ra tắc trong gan.

Nấm và các ký sinh trùng

Một số ví dụ về nấm gây bệnh gây nên các bệnh nhiễm khuẩn có thể điều trị bằng các kháng thể theo sáng chế bao gồm các loại nấm Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis v.v.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger v.v.), Genus 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 nên các bệnh nhiễm khuẩn có thể điều trị bằng các kháng thể theo sáng chế bao gồm Entamoeba histolytica, trùng lông Balantidium coli, vi khuẩn amip ăn não Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lambia, Cryptosporidium sp., trùng bào tử Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondi, và Nippostrongylus brasiliensis.

Sử dụng để chẩn đoán và kit chẩn đoán

Kit

Sáng chế còn đề xuất bộ kit bao gồm kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất bộ kit bao gồm kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất kit bao gồm kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế.

Có thể sử dụng kit để chẩn đoán và làm kit chẩn đoán.

Có thể sử dụng kit để phát hiện sự có mặt của PD-1, TIM-3, hoặc PD-1 và TIM-3 trong mẫu sinh học.

Theo một số phương án, kit bao gồm kháng thể theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này và các thuốc thử để phát hiện kháng thể. Kit có thể bao gồm một hoặc nhiều thành phần bao gồm:

hướng dẫn sử dụng; các thuốc thử khác, ví dụ, nhãn, thuốc điều trị, hoặc tác nhân có ích để tạo chelat, hoặc gắn kết kháng thể với nhãn hoặc thuốc điều trị, hoặc thành phần chống phóng xạ; dụng cụ hoặc vật liệu khác để chuẩn bị kháng thể để sử dụng; các chất mang dược dụng; và dụng cụ hoặc vật liệu khác để cho đối tượng sử dụng.

Theo một số phương án, kit bao gồm kháng thể theo sáng chế được chứa trong dụng cụ và hướng dẫn sử dụng.

Theo một số phương án, kháng thể trong kit được gắn nhãn.

Theo một số phương án, kit bao gồm kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 51;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 54;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 55;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 57;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 44 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 46 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 58;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 59;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 60;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 61;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 62;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 63 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65; hoặc

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65.

Theo một số phương án, kit bao gồm kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

Theo một số phương án, kit bao gồm kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65.

Theo một số phương án, kit bao gồm kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 bao gồm

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 145 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 148 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 157;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 147 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 155;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 149 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 158;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 150 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 159;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 151 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 160;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 152 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 161;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 153 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 162;

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 154 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 163; hoặc

VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173.

Theo một số phương án, kit bao gồm kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

Theo một số phương án, kit bao gồm kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 173.

Theo một số phương án, kit bao gồm kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 186, 188, 190 và 193;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 186, 188, 191 và 194;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 187, 189, 190 và 193;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 187, 189, 191, 194;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 186, 188, 192 và 195;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 186, 188, 248 và 194;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 241, 188, 244, 195;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 241, 188, 245, 194;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 242, 189, 246, 194;

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 243, 188, 246, 194; hoặc

các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 243, 188, 247, 195.

Các phương pháp phát hiện PD-1, TIM-3 hoặc PD-1 và TIM-3

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phát hiện PD-1 trong mẫu, bao gồm bước thu thập mẫu, bước cho mẫu tiếp xúc với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với PD-1 của sáng chế, và bước phát hiện kháng thể liên kết với PD-1 trong mẫu.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phát hiện TIM-3 trong mẫu, bao gồm bước thu thập mẫu, bước cho mẫu tiếp xúc với kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, và bước phát hiện kháng thể liên kết với TIM-3 trong mẫu.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phát hiện PD-1 và TIM-3 trong mẫu, bao gồm bước thu thập mẫu, bước cho mẫu tiếp xúc với kháng thể PD-1/TIM-3 đối kháng đặc hiệu đôi bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3 của sáng chế, và bước phát hiện kháng thể liên kết với PD-1 và TIM-3 trong mẫu.

Theo một số phương án, mẫu có thể được dẫn xuất từ nước tiểu, máu, huyết thanh, huyết tương, nước bọt, dịch cổ trướng, tế bào tuần hoàn, tế bào khối u tuần hoàn, tế bào không kết hợp với mô (tức là tế bào tự do), các mô (ví dụ, các mô khối u cắt bỏ bằng phẫu thuật, mô sinh thiết, bao gồm tế bào chọc hút bằng kim nhỏ), các tiêu bản mô v.v.

Có thể phát hiện các kháng thể theo sáng chế liên kết với PD-1, TIM-3, hoặc PD-1 và TIM-3 bằng các phương pháp đã biết. Các phương pháp ví dụ bao gồm phương pháp gắn nhãn trực tiếp các kháng thể, sử dụng nhãn huỳnh quang hoặc phát quang hóa học, hoặc nhãn

phóng xạ, hoặc phương pháp gắn vào kháng thể theo sáng chế gốc có thể được phát hiện, như biotin, các enzym hoặc nhãn epitope. Các ví dụ về nhãn và các gốc bao gồm ruteni, ^{111}In-DOTA, ^{111}In- axit đietylenetriaminpentaaxetic (DTPA), peroxyđaza ở cây cải ngựa, phosphataza kiềm và beta-galactosiđaza, poly-histiđin (gắn nhãn HIS), thuốc nhuộm acriđin, thuốc nhuộm xyanin, thuốc nhuộm flo, thuốc nhuộm oxazin, thuốc nhuộm phenanthriđin, thuốc nhuộm rođamin, thuốc nhuộm Alexafluor®.

Các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng trong nhiều loại xét nghiệm khác nhau để phát hiện PD-1, TIM-3, hoặc PD-1 và TIM-3 trong mẫu. Ví dụ về một số xét nghiệm là phân tích lai thấm protein (western blot analysis), xét nghiệm miễn dịch dùng đồng vị phóng xạ, cộng hưởng Plasmon bề mặt, kết tủa miễn dịch, thẩm tách cân bằng, khuếch tán miễn dịch, xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang (ECL), hóa mô miễn dịch, phân loại tế bào hoạt hóa huỳnh quang (FACS) hoặc xét nghiệm ELISA.

Các phương án khác của sáng chế: các kháng thể liên kết đặc hiệu với PD-1

Dưới đây là các phương án khác của sáng chế được công bố trong bản mô tả này. Các đặc điểm từ các phương án được mô tả ở phần trên của sáng chế được công bố trong bản mô tả này cũng liên quan đến từng phương án trong các phương án khác được đánh số này.

1) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm các trình tự axit amin của các vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (HCDR) 1 (HCDR1), 2 (HCDR2) và 3 (HCDR3) có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 82, 83, và 84, hoặc các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 82, 83 và 85.

2) Kháng thể theo phương án 1, bao gồm các trình tự axit amin của các vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (LCDR) 1 (LCDR1), 2 (LCDR2) và 3 (LCDR3) có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 86, 87 và 88.

3) Kháng thể theo phương án 1 hoặc 2, trong đó kháng thể có một, hai, ba, bốn hoặc năm đặc tính trong các đặc tính sau đây:

   a) tăng cường hoạt hóa các tế bào T $CD4^+$ hoặc $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên theo cơ chế phụ thuộc liều, trong đó sự hoạt hóa được đo bằng cách sử dụng xét nghiệm kháng nguyên vi rút cytomegalo (xét nghiệm CMV) như được mô tả trong Ví dụ 1;

   b) liên kết với PD-1 người bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C;

c) liên kết với PD-1 người bằng K_D nhỏ hơn khoảng 1 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C;

d) liên kết với PD-1 khỉ bằng K_D nhỏ hơn khoảng 100 nM, trong đó K_D được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C; hoặc

e) liên kết với PD-1 khỉ bằng K_D nhỏ hơn khoảng 1 nM,
trong đó KD được đo bằng hệ thống ProteOn XPR36 ở +25°C.

4) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-3, bao gồm HCDR1, HCDR2, và HCDR3 bên trong vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có các trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 hoặc 48, trong đó các HCDR được định nghĩa theo Kabat, Chothia hoặc IMGT.

5) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-4, bao gồm LCDR1, LCDR2, và LCDR3 bên trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có các trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61 hoặc 62, trong đó các LCDR được định nghĩa theo Kabat, Chothia hoặc IMGT.

6) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-5, bao gồm

a) HCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 10, 11 hoặc 12;

b) HCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 13, 14 hoặc 15; và

c) HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 16, 17, 18 hoặc 19.

7) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-6, bao gồm

a) LCDR1 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 20, 21, 22, 23, 24 hoặc 25;

b) LCDR2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 26, 27, 28, 29 hoặc 30; và

c) LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 hoặc 40.

8) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-7, trong đó kháng thể bao gồm khung của chuỗi nặng được dẫn xuất từ VH1-69 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 170) và khung chuỗi nhẹ được dẫn xuất từ IGKV3-11 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 171).

9) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-8, bao gồm HCDR1, HCDR2, và HCDR3 có

a) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13 và 16;

b) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14 và 16;

c) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13 và 17;

d) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13 và 18;

e) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15 và 18;

f) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13 và 19;

g) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 12, 13 và 19;

h) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13 và 16; hoặc

i) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14 và 17.

10) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-9, bao gồm LCDR1, LCDR2, và LCDR3 có

a) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 20, 26 và 31;

b) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 21, 26 và 32;

c) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 22, 27 và 33;

d) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 22, 26 và 34;

e) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 23, 28 và 35;

f) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 20, 26 và 36;

g) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 21, 27 và 37;

h) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 23, 26 và 32;

i) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 22, 26 và 32;

j) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 24, 26 và 38;

k) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 20, 29 và 39;

l) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 20, 30 và 32;

m) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 25, 26 và 40;

n) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 24, 26 và 32; hoặc

o) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 69, 70 và 71.

11) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 16, 20, 26 và 31.

12) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 16, 21, 26 và 32.

13) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 16, 22, 27 và 33.

14) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 16, 22, 26 và 34.

15) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 16, 23, 28 và 35.

16) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 20, 26 và 31.

17) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 20, 26 và 36.

18) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 21, 26 và 32.

19) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 21, 27 và 37.

20) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 23, 26 và 32.

21) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 17, 22, 26 và 32.

22) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 18, 20, 26 và 31.

23) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 20, 26 và 31.

24) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 13, 19, 20, 26 và 31.

25) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 12, 13, 19, 20, 26 và 31.

26) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 28 và 35.

27) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 22, 26 và 34.

28) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 26 và 32.

29) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 12, 13, 19, 24, 26 và 38.

30) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 12, 13, 19, 20, 29 và 39.

31) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 20, 30 và 32.

32) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 25, 26 và 40.

33) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-10, bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15, 18, 24, 26 và 32.

34) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-33, bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 hoặc 48, tùy

chọn VH có một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin bảo thủ.

35) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-34, bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61 hoặc 62, tùy chọn VL có một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin bảo thủ.

36) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

37) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

38) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 51, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

39) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

40) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 42 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

41) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

42) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 54, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL

tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

43) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 50, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

44) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 55, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

45) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

46) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 43 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 57, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

47) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 44 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

48) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

49) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 46 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

50) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL

tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

51) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 53, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

52) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 52, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

53) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

54) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 58, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

55) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 47 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 59, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

56) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 60, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

57) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 61, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

58) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-35, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 45 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 62, trong đó VH, VL hoặc cả VH và VL

tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn hoặc mười lăm thay thế axit amin.

59) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm các trình tự axit amin của HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 66, 67, 68, 69, 70 và 71.

60) Kháng thể theo phương án 59, trong đó kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 63 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65 hoặc VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65.

61) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-60, trong đó kháng thể là kháng thể người hoặc là kháng thể nhân hóa.

62) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-61, trong đó kháng thể thuộc lớp kháng thể IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4.

63) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-62, bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười thay thế trong Fc kháng thể.

64) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-63, bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười thay thế dẫn đến tăng thời gian bán thải của kháng thể.

65) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-64 bao gồm các thay thế M252Y, S254T và T256E, việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

66) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-65, bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười thay thế dẫn đến giảm liên kết của kháng thể với thụ thể Fcγ (FcγR) hoạt hóa.

67) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-66, trong đó FcγR hoạt hóa là FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIIa, hoặc FcγRIIIb.

68) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-67, bao gồm

a) các thay thế L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S và P331S;

b) các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S;

c) các thay thế F234A, L235A, G237A, P238S và Q268A;

d) các thay thế L234A, L235A hoặc L234A và L235A;

e) các thay thế F234A, L235A hoặc F234A và L235A; hoặc

f) thay thế V234A, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

69) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-68, bao gồm thay thế S228P, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

70) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-69, trong đó kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi.

71) Kháng thể theo phương án 70, trong đó kháng thể liên kết đặc hiệu với PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, CEACAM-1, CEACAM-5, OX-40, GITR, CD27, VISTA hoặc CTLA-4.

72) Liên hợp miễn dịch bao gồm kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-71 liên kết với thuốc điều trị hoặc chất tạo ảnh.

73) Dược phẩm bao gồm kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-71 hoặc liên hợp miễn dịch theo phương án 72 và chất mang dược dụng.

74) Polynucleotit mã hóa VH của kháng thể theo phương án 34, VL của kháng thể theo phương án 35 hoặc VH của kháng thể và VL của kháng thể theo phương án 34 hoặc 35.

75) Polynucleotit mã hóa VH của kháng thể, VL của kháng thể hoặc VH của kháng thể và VL của kháng thể theo phương án 60.

76) Vectơ bao gồm polynucleotit theo phương án 74 hoặc 75.

77) Tế bào chủ bao gồm vectơ theo phương án 76.

78) Phương pháp tạo kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-71, bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ của phương án 77 trong các điều kiện kháng thể được biểu hiện, và bước thu hồi kháng thể được sản sinh từ tế bào chủ.

79) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-71, liên hợp miễn dịch theo phương án 72, hoặc dược phẩm theo phương án 73 để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư.

80) Kháng thể, liên hợp miễn dịch hoặc dược phẩm để sử dụng theo phương án 79, trong đó bệnh ung thư là khối u rắn hoặc bệnh lý huyết học ác tính.

81) Kháng thể, liên hợp miễn dịch hoặc dược phẩm để sử dụng theo phương án 80, trong đó khối u rắn là u hắc tố ác tính, ung thư phổi, ung thư phổi không tế bào nhỏ có vảy (NSCLC), NSCLC không có vảy, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư bao tử, ung thư gan, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến giáp, ung thư biểu mô tế bào vảy của đầu và cổ, ung thư biểu mô của thực quản hoặc đường tiêu hóa, ung thư vú, ung thư

vòi trứng, ung thư não, ung thư niệu đạo, ung thư sinh dục tiết niệu, lạc nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung hoặc tổn thương di căn của ung thư.

82) Kháng thể, liên hợp miễn dịch hoặc dược phẩm để sử dụng theo phương án 80, trong đó bệnh lý huyết học ác tính là ung thư hạch bạch huyết, u tủy hoặc bệnh bạch cầu.

83) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-71, liên hợp miễn dịch theo phương án 72, hoặc dược phẩm theo phương án 73 để sử dụng làm tăng cường đáp ứng miễn dịch ở đối tượng.

84) Kháng thể, liên hợp miễn dịch hoặc dược phẩm để sử dụng theo phương án 83, trong đó đối tượng mắc bệnh ung thư hoặc bị nhiễm vi rút.

85) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-71, liên hợp miễn dịch theo phương án 72, hoặc dược phẩm theo phương án 73 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong các phương án 70-84 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

86) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án 85, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc chuẩn điều trị để điều trị khối u rắn hoặc bệnh lý huyết học ác tính.

87) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án 85 hoặc 86, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là chất chủ vận của phân tử hoạt hóa tế bào T.

88) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án 85-87, trong đó phân tử hoạt hóa tế bào T là CD86, CD80, CD28, ICOS, phối tử ICOS, TMIGD2, CD40, TL1A, phối tử GITR, phối tử 4-1BB, phối tử OX40, CD70, CD40L, TNFRSF25, LIGHT, GITR, OX-40, CD27, CD137, NKG2D, CD48, CD226 hoặc MICA.

89) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án 85-88, trong đó chất chủ vận là kháng thể liên kết đặc hiệu với phân tử hoạt hóa tế bào T.

90) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong các phương án 85 hoặc 86, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế phân tử ức chế tế bào T.

91) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án 85, 86 hoặc 90, trong đó phân tử ức chế tế bào T là PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, BTNL2, B7-H3, B7-H4, HVEM, HHLA2, CTLA-4,

LAG-3, TIM-3, BTLA, CD160, CEACAM-1, LAIR1, TGFβ, IL-10, họ Siglec, KIR, CD96, TIGIT, NKG2A, CD112, CD47, SIRPA hoặc CD244.

92) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án 85, 86, 90 hoặc 91, trong đó thuốc ức chế phân tử ức chế tế bào T là kháng thể liên kết đặc hiệu với phân tử ức chế tế bào T.

93) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án 85, 86, hoặc 90-92, trong đó kháng thể liên kết đặc hiệu với TIM-3 và ức chế liên kết TIM-3 với galectin-9.

94) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án 85, 86, hoặc 90-93, trong đó kháng thể liên kết đặc hiệu với phân tử ức chế tế bào T bao gồm VH và VL có

a) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 145 và 155;
b) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 146 và 156;
c) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 148 và 157;
d) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 147 và 155;
e) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 149 và 158;
f) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 150 và 159;
g) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 151 và 160;
h) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 152 và 161;
i) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 153 và 162; hoặc
j) các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 154 và 163.

95) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án 85, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

96) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án 85, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

97) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án 85 hoặc 96, trong đó vắc xin là polypeptit hoặc đoạn của nó, hoặc ADN hoặc ARN mã hóa polypeptit hoặc đoạn của nó được biểu hiện trên các tế bào khối u.

98) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong các phương án 85, 96 hoặc 97, trong đó các tế bào khối u là các tế bào u hắc tố ác tính, ung thư phổi, ung thư phổi không tế bào nhỏ có vảy

(NSCLC), NSCLC không có vảy, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng, ung thư gan, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến giáp, ung thư biểu mô tế bào vảy của đầu và cổ, ung thư biểu mô của thực quản hoặc đường tiêu hóa hoặc ung thư vú.

99) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong các phương án 85 hoặc 96-98, trong đó polypeptit là PSMA, mesothelin, EGFR hoặc EGFRvIII.

100) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong các phương án 85-99, trong đó tác nhân điều trị thứ hai được cho sử dụng đồng thời, một cách tuần tự hoặc tách riêng.

101) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong các phương án 79-100, trong đó đối tượng được điều trị hoặc đang được điều trị bằng liệu pháp xạ trị.

102) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong các phương án 79-101, trong đó bệnh nhân đã trải qua hoặc sẽ trải qua phẫu thuật.

103) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong các phương án 79-102, trong đó kháng thể được phân lập bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 49.

104) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong các phương án 79-102, trong đó kháng thể được phân lập bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 26 và 32.

105) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong các phương án 79-102, trong đó kháng thể được phân lập bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 66, 67, 68, 69, 70 và 71.

106) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong các phương án 79-102, trong đó kháng thể được phân lập bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

107) Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-71 để sử dụng theo phương án bất kỳ trong các phương án 79-102, trong đó kháng thể được phân lập bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65.

108) Polynucleotit mã hóa VH bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14 và 17.

109) Polynucleotit mã hóa VL bao gồm LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 23, 26 và 32.

110) Polynucleotit mã hóa VH bao gồm HCDR1, HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14 và 17, và VL bao gồm LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 23, 26 và 32.

111) Polynucleotit mã hóa VH bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48.

112) Polynucleotit mã hóa VL bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

113) Polynucleotit mã hóa VH bao gồm trình tự axit amin có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL bao gồm trình tự axit amin có các SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

114) Vectơ bao gồm vectơ polynucleotit theo phương án 108.

115) Vectơ bao gồm vectơ polynucleotit theo phương án 109.

116) Vectơ bao gồm vectơ polynucleotit theo phương án 110.

117) Vectơ bao gồm vectơ polynucleotit theo phương án 111.

118) Vectơ bao gồm vectơ polynucleotit theo phương án 112.

119) Vectơ bao gồm vectơ polynucleotit theo phương án 113.

120) Tế bào chủ bao gồm vectơ theo vectơ theo phương án 114.

121) Tế bào chủ bao gồm vectơ theo vectơ theo phương án 115.

122) Tế bào chủ bao gồm vectơ theo vectơ theo phương án 116.

123) Tế bào chủ bao gồm vectơ theo vectơ theo phương án 117.

124) Tế bào chủ bao gồm vectơ theo vectơ theo phương án 118.

125) Tế bào chủ bao gồm vectơ theo vectơ theo phương án 119.

126) Phương pháp tạo kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56, bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ theo phương án 125 trong các điều kiện mà trong đó kháng thể được biểu hiện, và bước thu hồi kháng thể được sản sinh từ tế bào chủ.

127) Liên hợp miễn dịch bao gồm kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56 được liên kết với thuốc điều trị hoặc chất tạo ảnh.

128) Dược phẩm bao gồm kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56 và chất mang dược dụng.

129) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 26 và 32, để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư.

130) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129, trong đó kháng thể bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

131) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó bệnh ung thư là khối u rắn.

132) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là u hắc tố ác tính.

133) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư phổi.

134) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) có vảy.

135) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là NSCLC không có vảy.

136) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư đại trực tràng.

137) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư tuyến tiền liệt.

138) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư tuyến tiền liệt thiến kháng.

139) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư dạ dày.

140) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư buồng trứng.

141) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư bao tử.

142) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư gan.

143) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư tuyến tụy.

144) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư tuyến giáp.

145) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư biểu mô tế bào có vảy của đầu và cổ.

146) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư biểu mô của thực quản hoặc đường tiêu hóa.

147) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư vú.

148) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư vòi trứng.

149) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư não.

150) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư niệu đạo.

151) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư đường tiết niệu.

152) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là bệnh lạc nội mạc tử cung.

153) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là ung thư cổ tử cung.

154) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 129 hoặc 130, trong đó khối u rắn là tổn thương di căn của ung thư.

155) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 131 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

156) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 132 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

157) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 133 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

158) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 134 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

159) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 135 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

160) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 135 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

161) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 137 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

162) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 138 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

163) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 139 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

164) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 140 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

165) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 141 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

166) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 142 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

167) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 143 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

168) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 144 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

169) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 145 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

170) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 146 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

171) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 147 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

172) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 148 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

173) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 149 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

174) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 150 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

175) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 151 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

176) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 152 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

177) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 153 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

178) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 154 kết hợp với tác nhân điều trị thứ hai.

179) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 155, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

180) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 156, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

181) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 157, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

182) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 158, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

183) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 159, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

184) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 160, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

185) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 161, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

186) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 162, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

187) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 163, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

188) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 164, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

189) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 165, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

190) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 166, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

191) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 167, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

192) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 168, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

193) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 169, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

194) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 170, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

195) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 171, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

196) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 172, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

197) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 173, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

198) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 174, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

199) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 175, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

200) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 176, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

201) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 177, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

202) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 178, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là kháng thể đối kháng liên kết đặc hiệu với TIM-3, bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 156.

203) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 155, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

204) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 156, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

205) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 157, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

206) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 158, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

207) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 159, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

208) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 160, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

209) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 161, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

210) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 162, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

211) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 163, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

212) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 164, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

213) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 165, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

214) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 166, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

215) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 167, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

216) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 168, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

217) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 169, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

218) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 170, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

219) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 171, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

220) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 172, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

221) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 173, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

222) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 174, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

223) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 175, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

224) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 176, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

225) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 177, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

226) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 178, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là vắc xin.

227) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 155, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

228) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 156, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

229) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 157, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

230) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 158, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

231) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 159, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

232) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 160, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

233) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 161, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

234) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 162, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

235) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 163, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

236) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 164, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

237) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 165, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

238) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 166, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

239) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 167, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

240) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 168, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

241) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 169, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

242) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 170, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

243) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 171, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

244) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 172, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

245) Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 để sử dụng theo phương án 173, trong đó tác nhân điều trị thứ hai là thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR).

Sáng chế sẽ được mô tả theo các ví dụ cụ thể, không giới hạn sau đây.

VÍ DỤ THỰC HIỆN SÁNG CHẾ

Ví dụ 1. Các phương pháp chung

Phản ứng lympho bào hỗn hợp của người được tinh chế (MLR)

Phản ứng lympho bào hỗn hợp của người được tinh chế (xét nghiệm MLR) được sử dụng để đo các thay đổi trong sản lượng cytokin được cảm ứng bởi việc thêm các kháng thể thử nghiệm vào môi trường đồng nuôi cấy tế bào T $CD4^+$ và tế bào tua.

Tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMCs) được phân lập từ bạch cầu được gạn lọc (leukopak) (Biological Specialty Corporation) sử dụng građien Ficoll. Sau đó, các tế bào T $CD4^+$ được phân lập mới bằng cách chọn lọc với dấu ấn chọn lọc âm từ các PBMC sử dụng Miltenyi AutoMACS và các hạt phân lập tế bào T $CD4^+$ theo hướng dẫn của nhà sản xuất hoặc được mua thương mại dưới dạng các tế bào T $CD4^+$ (Hemacare Corporation). Một đối tượng cho tế bào tua (Hemacare Corporation) được sử dụng. Sau khi phân lập hoặc được rã đông, các tế bào tua và các tế bào T $CD4^+$ được rửa sạch và được cho tái huyền phù trong môi trường xét nghiệm (môi trường RMPI1640 được bổ sung huyết thanh thai bò 10%, penixillin/streptomyxin 1%, 1X axit amin không thiết yếu, và 1X natri pyruvat-Invitrogen). Các tế bào T $CD4^+$ người được tinh chế được pha loãng đến khi đạt nồng độ $1x10^6$ tế bào/mL và được gieo mầm kết tinh với lượng 100.000 tế bào/100 µL/lỗ. Các tế bào tua được pha loãng cho đến khi đạt nồng độ 0,1 $x10^6$ tế bào/mL và được gieo mầm kết tinh với lượng 5.000 tế bào/50 µL/lỗ trong các đĩa đáy chữ U. Các kháng thể thử nghiệm hoặc kháng thể đối chứng được điều chế ở nồng độ 4X trong môi trường xét nghiệm tạo nồng độ 1X khi 50 µL kháng thể được thêm vào 150 µL tế bào.

Dung dịch pha loãng tuần tự 10 điểm kháng thể thử nghiệm hoặc kháng thể đối chứng được thêm vào lỗ với nồng độ cuối đạt: 30, 10, 3,33, 1,11, 0,37, 0,12, 0,04, 0,01, 0,0046 và 00015 nM. Các tế bào T $CD4^+$ thêm tế bào tua và riêng tế bào tua được sử dụng làm đối chứng để đo sự tiết cytokin nền. Các tế bào được duy trì ở 37°C, CO_2 5% trong 5 ngày. Vào ngày 5, 100 µL lớp bề mặt mẻ nuôi cấy mô được lấy ra khỏi các đĩa nuôi cấy và chuyển đến các đĩa đáy

chữ V. Lớp bề mặt được cấp đông ít nhất qua đêm ở -80°C. Sản lượng cytokin tích tụ được đo trong lớp bề mặt mẻ nuôi cấy mô bằng các đĩa bộ 10 cytokin người Th1/Th2 của Meso Scale Discovery (MSD) theo quy trình của nhà sản xuất. Mô tả ngắn gọn, các đĩa MSD được bao phủ bằng chất ức chế B 1% qua đêm ở nhiệt độ 4°C. Ngày hôm sau, chất ức chế được lấy ra và các đĩa được rửa bằng máy rửa đĩa Biotek 406. Đường cong chuẩn 8 điểm được chuẩn bị và được thêm vào theo hai bộ vào các đĩa. Lớp bề mặt mẻ nuôi cấy mô được rã đông được thêm vào với lượng 25 µL/lỗ, các đĩa được niêm phong kín và được lắc mạnh trong 1,5 giờ. Không lấy ra các mẫu hoặc lớp bề mặt, 25 µL kháng thể phát hiện được thêm vào mỗi lỗ. Các đĩa được niêm phong kín và được lắc mạnh trong 1,5 giờ. Các đĩa được rửa, dung dịch đệm đọc được thêm vào và các đĩa được đọc bằng thiết bị đọc đĩa của Meso Scale Discovery.

Các nồng độ cytokin được tính toán bằng phần mềm MSD. Nồng độ cytokin trong các mẫu không xác định được tính bằng cách so sánh tín hiệu xuất của các mẫu không xác định với tín hiệu xuất và các nồng độ cytokin đã biết tại đường cong chuẩn. Các nồng độ được tính toán được tải lên phần mềm Spotfire TIBCO để trực quan hóa. Sau khi kiểm tra trực quan dữ liệu, sử dụng quy trình giá trị ngoại lệ qua trung gian MAD với ngưỡng 3,5 để xác định và loại bỏ các giá trị ngoại lệ trên dữ liệu được biến đổi sang đơn vị logarit. Thực hiện phân tích thô nồng độ một nửa hiệu quả tối đa (Robust EC50) trên mỗi cytokin cho mỗi kháng thể.

Xét nghiệm CMV

Xét nghiệm kháng nguyên vi rút cytomegalo (xét nghiệm CMV) được sử dụng để đo lường các thay đổi trong sản lượng cytokin được cảm ứng bởi việc thêm các kháng thể thử nghiệm vào các môi trường nuôi cấy gồm tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) với kháng nguyên hoàn toàn CMV (cho các kháng thể PD-1) hoặc với tập hợp gồm 138 peptit 15-mer (15 đơn phân) chồng lấp trong phosphoprotein 65 kd (pp65) (cho các kháng thể đơn dòng TIM-3 và các kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi PD1/TIM-3).

Sau khi rã đông, các PBMC (Astarte Biologics và Hemcare Corporation) được rửa sạch và được cho tái huyền phù trong môi trường xét nghiệm (môi trường RMPI1640 được bổ sung huyết thanh thai bò 10%, penixillin/streptomyxin 1%, 1X axit amin không thiết yếu, và 1X natri pyruvat-Invitrogen). Các tế bào PBMC được pha loãng đến khi đạt nồng độ $1,5x10^6$ tế bào/mL và được gieo mầm kết tinh với lượng 150.000 tế bào/100 µL/lỗ. Kháng nguyên CMV (Astarte Biologics) được điều chế với nồng độ 4X là 0,4 µg/mL trong môi trường xét nghiệm tạo nồng độ 0,1 µg/mL khi 50 µL kháng nguyên được thêm vào 100 µL tế bào và

50 µL kháng thể. Các kháng thể được điều chế ở nồng độ 4X trong môi trường xét nghiệm tạo nồng độ 1X khi 50 µL kháng thể được thêm vào tế bào và peptit.

Dung dịch pha loãng tuần tự kháng thể thử nghiệm được thêm vào lỗ với các nồng độ cuối đạt 150 – 0,001 nM. Các tế bào được thêm kháng nguyên CMV hoặc tập hợp pp65, riêng các tế bào, và lớp kháng thể đối chứng được điều chế với nồng độ cuối đạt 50 hoặc 30 nM được sử dụng làm đối chứng để đo sự tiết cytokin nền. Các tế bào được duy trì ở 37°C, CO_2 5% trong 6 ngày. Để phân tích MSD, vào ngày 6, 100 µL lớp bề mặt mẻ nuôi cấy mô được lấy ra khỏi các đĩa nuôi cấy và chuyển đến các đĩa đáy chữ V. Lớp bề mặt được cấp đông ít nhất qua đêm ở -80°C. Sản lượng cytokin tích tụ được đo trong lớp bề mặt mẻ nuôi cấy mô bằng các đĩa bộ 10 cytokin người Th1/Th2 của Meso Scale Discovery (MSD) theo quy trình của nhà sản xuất. Mô tả ngắn gọn, các đĩa MSD được bao phủ bằng chất ức chế B 1% qua đêm ở nhiệt độ 4°C. Ngày hôm sau, chất ức chế được lấy ra và các đĩa được rửa bằng máy rửa đĩa Biotek 406. Đường cong 8 điểm được chuẩn bị và được thêm vào theo hai bộ vào các đĩa. Lớp bề mặt mẻ nuôi cấy mô được rã đông được thêm vào với lượng 25 µL/lỗ, các đĩa được niêm phong kín và được lắc mạnh trong 1,5 giờ. Không lấy ra các mẫu hoặc lớp bề mặt, 25 µL kháng thể phát hiện được thêm vào mỗi lỗ. Các đĩa được niêm phong kín và được lắc mạnh trong 1,5 giờ. Các đĩa được rửa, dung dịch đệm đọc được thêm vào và các đĩa được đọc bằng thiết bị đọc đĩa của Meso Scale Discovery.

Các nồng độ cytokin được tính toán bằng phần mềm MSD. Nồng độ cytokin trong các mẫu không xác định được tính bằng cách so sánh tín hiệu xuất của các mẫu không xác định với tín hiệu xuất và các nồng độ cytokin đã biết tại đường cong chuẩn. Các nồng độ được tính toán được tải lên phần mềm Spotfire TIBCO để trực quan hóa. Sau khi kiểm tra trực quan dữ liệu, sử dụng quy trình giá trị ngoại lệ qua trung gian MAD với ngưỡng 3,5 để xác định và loại bỏ các giá trị ngoại lệ trên dữ liệu được biến đổi sang đơn vị logarit. Thực hiện phân tích thô nồng độ một nửa hiệu quả tối đa (Robust EC50) trên mỗi cytokin cho mỗi kháng thể.

Đối với các kháng thể TIM-3 và kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi, vào ngày 6, sau khi thu thập lớp bề mặt để phân tích MSD, các tế bào được rửa một lần bằng PBS và sau đó được nhuộm Live/Dead để phân biệt tế bào sống chết và các dấu ấn bề mặt tế bào sau: CD3, CD4, CD8, CD137, PD-1 và TIM-3. Thực hiện đếm và đo tế bào theo dòng (flow cytometry) trên LSR Fortessa (BD). Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm Flow Jo. Các tế bào CD137+ được nhận diện bằng phương pháp Fluorescence Minus One (FMO) trên các tế bào CD8+ và CD4+ được xử lý bằng CMV sống.

Để thực hiện các thí nghiệm điều trị tiếp theo, xét nghiệm CMV được thực hiện như trên với việc kích thích bằng tập hợp pp65 trong 6 ngày. Vào ngày sáu, lớp bề mặt được lấy ra và các tế bào được tái kích thích bằng tập hợp pp65 với sự có mặt của các kháng thể kháng TIM-3. Hai mươi bốn giờ sau, lớp bề mặt được lấy ra và các mức IFN-γ được đo bằng MSD, như được mô tả ở phần trên.

Xét nghiệm ức chế phối tử PD-1

Xét nghiệm ức chế phối tử được thiết kế dựa trên MSD (Mescoscale Discovery). Đĩa MSD được phủ trực tiếp bằng phối tử (cynoPDL1-ECD, huPDL1-ECD hoặc huPDL2-ECD) và được ủ qua đêm ở 4°C. Ngày hôm sau, dung dịch bao phủ được lấy ra và đĩa được phủ kín. Nồng độ cố định PD-1 (huPD1-ECD) được biotin hóa được ủ trước bằng các kháng thể hoặc bằng lớp kháng thể đối chứng dưới dạng đối chứng âm. Tùy theo nhóm kháng thể sẽ được thử nghiệm, các kháng thể được thử nghiệm chuẩn độ hoặc ở nồng độ cố định. Đĩa MSD được rửa và hỗn hợp kháng thể PD-1/ được biotin hóa được thêm vào đĩa MSD được phủ phối tử. Đĩa được rửa và PD-1 được biotin gắn với phối tử được phát hiện bằng streptaviđin được ruteni hóa. Ức chế liên kết của PD-1 bằng kháng thể dẫn đến tín hiệu giảm trong xét nghiệm MSD. Liên kết PD-1 được biotin hóa tối đa khi không có mặt chất ức chế được xác định và thường được dùng để chuẩn hóa dữ liệu đến phần trăm tín hiệu PD-1 được biotin hóa tối đa. Các kháng thể đơn dòng dương tính đối với ức chế liên kết phối tử ở một nồng độ cũng được thử nghiệm theo các đáp ứng liều về sự ức chế các phối tử PD-1 khác nhau.

Liên kết tế bào Jurkat

Các tế bào Jurkat được kích thích qua đêm với PHA nồng độ 20 ng/ml, được thu hoạch, được rửa và được kiểm tra về khả năng sống. Các tế bào sau đó được ủ ở 6-10°C trong 45-60 phút với các nồng độ kháng thể thử nghiệm khác nhau, được rửa và được ủ ở 6-10°C trong 45-60 phút với kháng thể kháng IgG người từ dê được gắn nhãn FITC. Các tế bào được rửa và được cố định bằng BD Cytofix, được cho vào tủ lạnh qua đêm và được phân tích trên máy đếm tế bào theo dòng MACSQuant. Phần trăm các tế bào dương tính với PD-1 ở mỗi nồng độ kháng thể được vẽ đồ thị so với log nồng độ kháng thể và các giá trị EC_{50} được tạo trên Prism.

Đo lường ái lực

Các kháng thể đơn dòng PD-1

Các kháng thể đơn dòng kháng PD-1 được thử nghiệm về ái lực liên kết với huPD1-ECD và cynoPD-1-ECD. Đo lường ái lực bằng cách sử dụng cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) được thực hiện bằng hệ thống ProteOn XPR36. Bề mặt bộ cảm biến sinh học được chuẩn bị bằng cách ghép hỗn hợp Fc kháng IgG với bề mặt lớp polyme alginat được điều hòa của chip GLC theo hướng dẫn của nhà sản xuất về hóa học ghép đôi amin. Các kháng thể đơn dòng thử nghiệm được thu hoạch và tương tác của chúng với chất phân tích (huPD1-ECD hoặc cynoPD1-ECD) được kiểm soát trong dung dịch đệm nền PBS ở 25°C. Dữ liệu thu thập được được xử lý và được điều chỉnh phù hợp với mô hình liên kết Langmuir 1:1. Kết quả cho mỗi kháng thể đơn dòng được báo cáo dưới dạng k_{on} (tốc độ kết hợp), k_{off} (tốc độ phân ly), và K_D (hằng số cân bằng phân ly).

Xét nghiệm ức chế phối tử TIM-3

Thực hiện các xét nghiệm ELISA cạnh tranh cho TIM-3/galectin-9 bằng cách liên kết thể hỗn hợp Fc người-TIM-3 tái tổ hợp nồng độ 1 µg/ml (R&D Systems-cat#: 2365-TM-05) trong PBS cho mỗi lỗ của đĩa White Maxisorp 96 lỗ (Nunc). Các đĩa được rửa và được phủ bằng StartingBlock T20 (Pierce) và chất ức chế ở nồng độ 10 µg/ml được thêm vào các lỗ. Không rửa, galectin-9 nồng độ 7,5 µg/ml được thêm vào các lỗ và được ủ trong 30 phút. Kháng thể đa dòng kháng kháng thể galectin-9-biotin (R&D Systems) ở nồng độ 0,5 µg/mL sau đó được thêm vào và được ủ trong 30 phút. Các đĩa được rửa và neutravidin-HRP-được liên hợp (Pierce) được thêm vào và các đĩa được ủ thêm trong 45 phút. Các đĩa được rửa và và cơ chất phát quang hóa học POD (Roche) được thêm vào ngay trước khi đọc các đĩa và ánh sáng phát quang được đọc trên thiết bị đo cường độ ánh sáng.

Tạo các kháng nguyên được sử dụng trong nghiên cứu

Việc tạo dòng, biểu hiện và tinh chế các kháng nguyên được thực hiện bằng các phương pháp tiêu chuẩn. Các đoạn potein được biểu hiện dưới dạng gắn nhãn hexahistiđin hoặc các protein dung hợp Fc. Các trình tự axit amin của các protein được sử dụng không có trình tự tín hiệu được gắn nhãn được thể hiện theo SỐ ID TRÌNH TỰ: 1-9, 138 và 89.

PD1 người đầy đủ chiều dài (huPD1); SỐ ID TRÌNH TỰ: 1

PGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQT
DKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPK

AQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVVGVVGGLLGSLVLLVW
VLAVICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPEPPVPCV
PEQTEYATIVFPSGMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPE DGHCSWPL

Miền ngoại bào của PD1 người (huPD1-ECD); SỐ ID TRÌNH TỰ: 2
PGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQT
DKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPK
AQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTL

PD1 (cPD1) *Macaca fascicularis* (khỉ đuôi dài, sau đây gọi là khỉ); SỐ ID TRÌNH TỰ: 3)
PGWFLESPDRPWNAPTFSPALLLVTEGDNATFTCSFSNASESFVLNWYRMSPSNQT
DKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTRLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPK
AQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQALVVGVVGGLLGSLVLLVW
VLAVICSRAAQGTIEARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPEPPAPCV
PEQTEYATIVFPSGLGTSSPARRGSADGPRSPRPLRPEDGHCSWPL

Miền ngoại bào của PD1 khỉ (cPD1-ECD); SỐ ID TRÌNH TỰ: 4
PGWFLESPDRPWNAPTFSPALLLVTEGDNATFTCSFSNASESFVLNWYRMSPSNQT
DKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTRLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPK
AQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQAL

PD-L1 người đầy đủ chiều dài (huPD-L1); SỐ ID TRÌNH TỰ: 5
FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEED
LKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRIT
VKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTT
NSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNER
Miền ngoại bào của PD-L1 người (huPDL1-ECD) SỐ ID TRÌNH TỰ: 6
FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEED
LKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRIT
VKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTT
NSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERT

Miền ngoại bào của PD-L1 khỉ (cynoPDL1-ECD) SỐ ID TRÌNH TỰ: 7
AFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLTSLIVYWEMEDKNIIQFVHGEED
LKVQHSNYRQRAQLLKDQLSLGNAALRITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRIT
VKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTT
NSKREEKLLNVTSTLRINTTANEIFYCIFRRLDPEENHTAELVIPELPLALPPNERT

Miền ngoại bào của PD-L2 người (huPDL2-ECD) SỐ ID TRÌNH TỰ: 8
LFTVTVPKELYIIEHGSNVTLECNFDTGSHVNLGAITASLQKVENDTSPHRERATLL
EEQLPLGKASFHIPQVQVRDEGQYQCIIIYGVAWDYKYLTLKVKASYRKINTHILK
VPETDEVELTCQATGYPLAEVSWPNVSVPANTSHSRTPEGLYQVTSVLRLKPPPGR
NFSCVFWNTHVRELTLASIDLQSQMEPRTHPT

Miền ngoại bào của PD1 chuột (musPD1-ECD) SỐ ID TRÌNH TỰ: 9
LEVPNGPWRSLTFYPAWLTVSEGANATFTCSLSNWSEDLMLNWNRLSPSNQTEK
QAAFCNGLSQPVQDARFQIIQLPNRHDFHMNILDTRRNDSGIYLCGAISLHPKAKIE
ESPGAELVVTERILETSTRYPSPSPKPEGRFQ

TIM-3 người đầy đủ chiều dài, SỐ ID TRÌNH TỰ: 138
SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDV
NYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKP
AKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRL
ANDLRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKIQNLSLISLANLPP
SGLANAVAEGIRSEENIYTIEENVYEVEEPNEYYCYVSSRQQPSQPLGCRFAMP

Miền ngoại bào của TIM-3 người (huTIM-3-ECD) SỐ ID TRÌNH TỰ: 89
SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDV
NYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKP
AKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRL
ANDLRDSGATIR

Ví dụ 2. Chọn lọc các kháng thể kháng PD-1 người từ các thư viện biểu hiện trên thực khuẩn

Các Fab liên kết với PD-1 được chọn từ thư viện biểu hiện trên thực khuẩn pIX *de novo* (mới) được mô tả trong Shi *và cộng sự*, J Mol Biol (Tạp chí sinh học phân tử) 397:385-96, 2010, Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2009/085462 và Bằng sáng chế Hoa Kỳ số công bố US2010/0021477. Mô tả ngắn gọn, các thư viện đã được tạo bằng cách đa dạng hóa giàn giáo sinh học người, trong đó gen VH dòng mầm (germline) IGHV1-69*01, IGHV3-23*01, và IGHV5-51*01 đã được tái tổ hợp với gen nhỏ IGHJ-4 người *qua* vòng H3, và gen kappa VL dòng mầm người O12 (IGKV1-39*01), L6 (IGKV3-11*01), A27 (IGKV3-20*01), và B3 (IGKV4-1*01) đã được tái tổ hợp với gen nhỏ IGKJ-1 để tập hợp thành các miền VH và VL hoàn chỉnh. Các vị trí trong các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ xung quanh các vòng H1, H2, L1, L2 và L3 tương ứng với các vị trí được xác định là thường xuyên tiếp xúc với các kháng nguyên peptit và protein đã được chọn để đa dạng hóa. Tính đa dạng trình tự ở các vị trí được chọn đã được giới hạn trong các đơn phân xuất hiện tại mỗi vị trí trong họ gen dòng mầm IGHV hoặc TGLV của các gen IGHV hoặc IGLV tương ứng. Tính đa dạng ở vòng H3 đã được tạo bằng cách sử dụng các vòng tổng hợp cỡ ngắn đến cỡ trung có chiều dài 7-14 axit amin. Phân bổ axit amin tại H3 đã được thiết kế để mô phỏng biến thể axit amin quan sát được ở kháng thể người. Thiết kế thư viện được mô tả chi tiết trong Shi *và cộng sự*, (2010) *J Mol Biol (Tạp chí sinh học phân tử)* 397:385-96. Giàn giáo sinh học được sử dụng để tạo thư viện được đặt tên theo gốc gen dòng mầm VH và VL người của chúng. Ba thư viện chuỗi nặng đã được kết hợp với bốn chuỗi nhẹ dòng mầm hoặc được kết hợp với các thư viện chuỗi nhẹ đa dạng để tạo 12 tổ hợp VH:VL đơn nhất. Các thư viện này sau đó được kết hợp thêm dựa trên các phiên bản thư viện để tạo các thư viện bổ sung cho các thí nghiệm sàng lọc đối với PD-1.

Các thư viện được sàng lọc huPD1-ECD, cynoPD1-ECD, musPD1-ECD, huPD1-Fc và/hoặc musPD1-Fc. Các protein tái tổ hợp được biotin hóa (bt) và được thu hoạch trên các hạt từ tính streptaviđin (Dynal), và sau đó được cho tiếp xúc với các thư viện pIX Fab *de novo (mới)* với nồng độ cuối bằng 100nM hoặc 10nM. Các thực khuẩn không đặc hiệu được rửa trôi trong PBS-Tween và các thực khuẩn liên kết được thu hồi bằng cách cho nhiễm các tế bào *E. coli* MC1061F. Các thực khuẩn được nhân lên từ các tế bào này qua đêm và lặp lại sàng lọc trong tổng cộng ba hoặc bốn vòng. Sau vòng sàng lọc sinh học cuối, Fab đơn dòng được sàng lọc về liên kết với huPD1-ECD, huPD1-Fc, musPD1-Fc và/hoặc cynoPD1-Fc trong hai định dạng ELISA. Trong định dạng 1, Fab được thu hoạch trên đĩa ELISA bằng kháng thể kháng Fd và các dạng khác nhau của Fab của btPD1 được thêm vào Fab được thu hoạch, sau đó phát hiện Fab của bt-PD1 bằng Streptavidin:HRP. Trong định dạng 2, các dạng khác nhau của Fab của btPD1 được

thu hoạch trên đĩa ELISA bằng Streptaviđin và Fab tiết ra được thêm vào kháng nguyên được thu hoạch, sau đó phát hiện Fab bằng GoatAntiFab'2HRP. Các dòng tế bào thể hiện sự liên kết với các protein được giải trình tự ở các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ.

Fab được chọn lọc từ PD-1 người hoặc PD-1 chuột sau đó được thử nghiệm về phản ứng chéo với cynoPD1-Fc được tiết ra trong lớp bề mặt tế bào động vật có vú. Fab được thu hoạch trên đĩa ELISA bằng kháng thể kháng Fd và lớp bề mặt cynoPD1-Fc được thêm vào Fab được thu hoạch, sau đó phát hiện cynoPD1-Fc bằng GoatAntiHumanFc:HRP. Dựa trên các đặc trưng liên kết với cynoPD1-Fc, các kháng thể chọn được chọn để được đặc trưng hóa thêm.

Các Fab chọn được chọn để được đặc trưng hóa thêm và được tạo dòng là IgG2sigma/κ. IgG2sigma có các chức năng thực thi bị hủy bỏ và có các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S so với IgG2 kiểu dại. IgG2sigma được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8,961,967. Các kháng thể được đánh giá về khả năng của chúng trong việc ức chế liên kết PD-1 người với PD-L1 khỉ, ái lực với các protein PD-1 người và khỉ, và khả năng liên kết với các tế bào biểu hiện nội sinh PD-1 người (các tế bào Jurkat). Các kháng thể được đánh giá về khả năng của chúng trong việc ức chế liên kết của PD-L1 người và PD-L2 người với huPD1.

Dựa trên các kết quả, một số kháng thể được chọn để cho trưởng thành ái lực. Các đặc trưng của các kháng thể chọn cho trưởng thành ái lực được trình bày trong Bảng 7.

Bảng 7.

mAb (kháng thể đơn dòng)	Ức chế phối tử; IC_{50} (μg/ml)			Liên kết Jurkat; EC_{50} μg/ml	Ái lực SPR ProteOn		
	cynoPD-L1	huPD-L1	huPD-L2		$k_{kết\ hợp}$ (1/Ms)	$k_{phân\ ly}$ (1/s)	K_D (nM)
PD1B11	0,017-0,018	0,019	0,029	0,03-0,24	4,68E+05	8,96E-03	19,2
PD1B70	0,010-0,021	0,040	0,059	0,69-1,32	1,84E+05	3,04E-02	166
PD1B71	0,014-0,015	0,024	0,035	0,13-0,47	2,31E+05	2,77E-02	120
Hu: người							
Cyno: khỉ							

Ví dụ 3. Trưởng thành ái lực của các kháng thể kháng PD-1 người

Các kháng thể PD1B70, PD1B71 và PD1B114 (đồng đẳng gần PD1B11) được trưởng thành ái lực trong định dạng Fab sử dụng thư viện biểu hiện trên thực khuẩn đa dạng tại các vị trí VL được chọn và tại HCDR1 và HCDR2. Thiết kế của các thư viện

trưởng thành ái lực cho từng Fab được trình bày trong Bảng 8. Việc đánh số đơn phân tuân theo VH của PD1B114 có SỐ ID TRÌNH TỰ: 41 trong Bảng 8.

Bảng 8.

Đa dạng hóa VH của PD1B114, PD1B70 và PD1B71		
Vị trí	Axit amin mẹ	Các đơn phân được sử dụng để đa dạng hóa
30	S	D, K, S
31	S	D, N, S, T
32	Y	A, D, S, Y
33	A	A, D, G, S, W, Y
35	S	H, N, S
50	G	A, E, G, N, R, T, W, Y
52	I	A, D, I, N, R, S
54	I	E, I, N, S, Y
55	F	E, F, Q, S, Y
57	T	D, N, R, S, T, Y
59	N	E, G, N, Q, R, Y
Đa dạng hóa VL của PD1B114, PD1B70 và PD1B71		
Vị trí	Axit amin mẹ	Các đơn phân được sử dụng để đa dạng hóa
30	S	D, N, R, S
31	S	N, S, T
32	Y	D, N, R, S, Y
49	Y	E, H, K, Y
50	D	D, G, S, W, Y
53	N	D, N, S, T, Y
91	R	A, D, E, G, H, N, R, S, W, Y
92	S	A, D, E, G, H, N, R, S, W, Y
93	N	A, D, E, G, H, N, R, S, W, Y
94	W	A, D, E, G, H, N, R, S, W, Y
96	L	F, I, L, N, R, W, Y

Các thư viện được dàn dựng và thực khuẩn được tạo. Thư viện thực khuẩn VH và VL sau đó được sử dụng để sàng lọc thực khuẩn để tìm các protein tái tổ hợp được biotin

hóa huPD1-ECD và cynoPD1-ECD. Sau khi sàng lọc thực khuẩn, các Fab tan được sàng lọc về tính liên kết đối với PD-1 người và khỉ. Các Fab chọn được tạo dòng thành lớp kháng thể IgG2sigma và được đặc trưng hóa về tính liên kết với tế bào Jurkat của chúng và tính ức chế phối tử PD-L1 khỉ ở các nồng độ 1 µg/ml và 10 µg/ml.

Bảng 9 trình bày các kết quả đặc trưng hóa của các kháng thể được trưởng thành ái lực và kháng thể mẹ.

Bảng 9.

mAb (kháng thể đơn dòng)	Ức chế phối tử ở nồng độ được chỉ định*		Liên kết tế bào Jurkat; EC_{50} (µg/ml)
	1 µg/ml	10 µg/ml	
PD1B11	5%	5%	0,05
PD1B114	8%	13%	0,47
PD1B149	7%	7%	0,08
PD1B160	4%	3%	0,08
PD1B162	7%	6%	0,05
PD1B164	6%	3%	0,06
PD1B183	5%	5%	0,08
PD1B184	4%	4%	0,08
PD1B185	8%	5%	0,09
PD1B187	7%	5%	0,09
PD1B192	5%	5%	0,06
PD1B70	6%	6%	0,69
PD1B175	6%	5%	0,09
PD1B71	6%	9%	0,13
PD1B177	7%	8%	0,05
*Giá trị biểu thị phần trăm phối tử không bị ức chế			

Các kháng thể được trưởng thành ái lực được đánh giá trong các thí nghiệm ái lực như được mô tả ở phần trên sử dụng các phân tích SPR ProteOn cho liên kết với huPD1-ECD và cynoPD1-ECD. Các đặc trưng liên kết của các kháng thể đơn dòng với PD-1 khỉ được trình bày trong Bảng 10 và với PD-1 người trong Bảng 11. STDEV được tính cho 3 hoặc nhiều bản mẫu được tạo cho các protein người và khỉ. Nếu tính được ít hơn 3 bản mẫu, RANGE được chỉ báo. RANGE được định nghĩa là các giá trị thấp và cao cho các bản mẫu

được thử nghiệm. Đối với các mẫu trong Bảng 10 hoặc Bảng 11 không có giá trị được chỉ báo theo RANGE hoặc STDEV, chỉ một thí nghiệm được thực hiện. Các biến thể được trưởng thành ái lực tốt nhất có các ái lực với PD-1 người và khỉ nằm trong khoảng một chữ số nM sau khi đạt mức gấp ~4-20 lần ái lực so với các kháng thể đơn dòng mẹ của chúng.

Bảng 10.

Mẫu	kháng nguyên: PD-1 khỉ					
	$k_{kết\ hợp}$	STDEV. k kết hợp	$k_{phân\ ly}$	STDEV. k phân ly	K_D	STDEV. K_D
	(1/Ms)	hoặc RANGE	(1/s)	hoặc RANGE	(nM)	hoặc RANGE
PD1B70	2,10 E+05	(1,99-2,25) E+05	2,58 E-02	(2,45-2,75) E-02	123	109-138
PD1B175	2,14 E+05	(1,98-2,30) E+05	6,40 E-03	(6,06-6,73) E-03	30	26-34
PD1B71	3,04 E+05	2,35 E+04	2,03 E-02	7,27 E-04	66,8	5,68
PD1B177	2,92 E+05	(2,80-3,04) E+05	1,89 E-03	(1,84-1,93) E-03	6,47	6,1-6,9
PD1B114	2,94 E+05	1,69 E+04	2,39 E-02	1,45 E-03	81,5	6,8
PD1B149	3,20 E+05	(3,04-3,36) E+05	3,57 E-03	(3,48-3,65) E-03	11,2	(10,9-11,4)
PD1B160	3,17 E+05	(3,16-3,17) E+05	1,66 E-03	(1,63-1,68) E-03	5,23	5,1-5,3
PD1B162	3,87 E+05	(3,84-3,89) E+05	9,79 E-04	(9,59-9,98) E-04	2,53	2,5-2,6
PD1B164	2,67 E+05	(2,67-2,67) E+05	2,87 E-04	(2,82-2,91) E-04	1,07	1,06-1,09
PD1B11	2,93 E+05	(2,85-3,01) E+05	9,17 E-03	(0,8-1,00) E-02	31,3	(27,7-35,1)
PD1B183	3,20 E+05	(3,04-3,37) E+05	8,39 E-03	(8,01-8,76) E-03	26,3	23,9-28,8
PD1B184	2,38 E+05	(2,08-2,68) E+05	2,74 E-03	(2,55-2,92) E-03	11,5	9,5-14,1
PD1B185	3,11 E+05	(2,80-3,43) E+05	9,47 E-03	(9,38-9,55) E-03	30,5	27,5-34,1

PD1B187	2,94 E+05	(2,20-3,70) E+05	1,57 E-03	(1,28-1,85) E-03	5,32	3,5-8,4
PD1B192	3,07 E+05	(2,90-3,24) E+05	5,04 E-03	(4,86-5,22) E-03	16,4	15,0-18,0

Bảng 11.

	Kháng nguyên: PD-1 người		
Mẫu	$k_{kết\ hợp}$	$k_{phân\ ly}$	K_D
	(1/Ms)	(1/s)	(nM)
PD1B70	4,15E+05	4,18E-02	101
PD1B175	4,22E+05	9,72E-03	23
PD1B71	5,48E+05	2,73E-02	49,9
PD1B177	5,15E+05	2,57E-03	5
PD1B114	5,17E+05	2,79E-02	54,1
PD1B149	5,32E+05	6,20E-03	~12*
PD1B160	5,40E+05	3,71E-03	6,87
PD1B162	6,49E+05	3,86E-03	5,95
PD1B164	4,48E+05	1,31E-03	2,92
PD1B11	5,16E+05	8,52E-03	~17*
PD1B183	5,27E+05	8,44E-03	16
PD1B184	4,45E+05	5,09E-03	11,4
PD1B185	5,85E+05	7,65E-03	13,1
PD1B187	5,35E+05	2,78E-03	5,2
PD1B192	5,41E+05	1,17E-02	~228
*Các giá trị không đạt các tiêu chí chấp nhận (chi2 > 20%) và do đó được coi là các số xấp xỉ.			

Ví dụ 4. Sản xuất kháng thể đơn dòng PD-1 biến thể tổ hợp

Sau khi phân tích các kết quả ái lực, các trình tự tổ hợp được xem xét.

PD1B11 và PD1B114 có các trình tự rất tương đồng. Do PD1B11 có ái lực với PD-1 người mạnh hơn gấp 3 lần và ái lực với PD-1 khỉ mạnh hơn gấp 2 lần so với PD1B114, các kháng thể có các tổ hợp bao gồm các CDR khác nhau của chúng được tạo thành. HCDR3 của PD1B11 được đặt vào PD1B164 và PD1B162 (các biến thể trưởng thành ái lực của PD1B114), sử dụng phương pháp tạo đột biến theo vị trí trong khi HCDR2 của

PD1B164 (biến thể trưởng thành ái lực của PD1B114) được đặt vào PD1B187 (biến thể trưởng thành ái lực của PD1B11). Các chuỗi nặng tạo thành được bắt cặp với các chuỗi nhẹ mẹ tạo thành các kháng thể mới lần lượt là PD1B194, PD1B195 và PD1B196.

Cả PD1B175 và PD1B177 đều chứa chuỗi nhẹ mẹ mặc dù các kháng thể được tạo bằng cách sử dụng các thư viện VL được đa dạng hóa trong quá trình trưởng thành ái lực. Nhằm tăng ái lực của các kháng thể, chuỗi nặng PD1B175 được bắt cặp với các chuỗi nhẹ được trưởng thành ái lực của PD1L185 hoặc PD1L187, và chuỗi nặng PD1B177 được bắt cặp với các chuỗi nhẹ được trưởng thành ái lực của PD1L86, PD1L168 hoặc PD1L190, tạo thành các kháng thể PD1B197, PD1B198, PD1B199, PD1B200 và PD1B201. Các bắt cặp VH và VL của các kháng thể được trình bày trong Bảng 20 trong Ví dụ 5.

Các trình tự HCDR, LCDR, VH và VL của các kháng thể này được trình bày trong Bảng 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21 và 22 trong Ví dụ 5. Các kháng thể được tạo dòng thành các kháng thể đơn dòng IG2sigma/κ và được biểu hiện tạm thời trong các tế bào expi HEK293 để đo ái lực.

Các ái lực của các kháng thể tạo thành được xác định như được mô tả ở phần trên. Bảng 12 trình bày các ái lực đo được cho các biến thể kháng thể tổ hợp với PD-1 khỉ và Bảng 13 trình bày các ái lực với PD-1 người. STDEV được tính cho 3 hoặc nhiều bản mẫu được tạo cho các protein người và khỉ. Nếu tính được ít hơn 3 bản mẫu, RANGE được chỉ báo. RANGE được định nghĩa là các giá trị thấp và cao cho các bản mẫu được thử nghiệm. Đối với các mẫu không có RANGE hoặc STDEV, chỉ một thí nghiệm được thực hiện

Bảng 12.

Mẫu	liên kết với PD-1 khỉ					
	$k_{\text{kết hợp}}$	STDEV. k kết hợp	$k_{\text{phân ly}}$	STDEV. k phân ly	K_D	STDEV. KD
	(1/Ms)	hoặc RANGE	(1/s)	hoặc RANGE	(nM)	hoặc RANGE
PD1B70 (mẹ)	2,50E+05	(2,25-2,74) E+05	2,22 E-02	(2,18-2,26) E-02	88,98	(79,6-100)
PD1B197	2,75E+05	1,27 E+04	1,26 E-03	4,04 E-05	4,6	0,3
PD1B198	3,72E+05	1,61 E+04	4,16 E-03	9,29 E-05	11,18	0,54

PD1B11 (mẹ)	3,50E+05	(3,49-3,50) E+05	9,42 E-03	(9,38-9,46) E-03	26,95	(26,8-27,1)
PD1B194	3,22E+05	2,86 E+04	1,93 E-04	5,86E-06	0,6	0,06
PD1B195	4,32E+05	(4,30-4,34) E+05	4,08 E-04	(3,96-4,19) E-04	0,94	(0,91-0,97)
PD1B196	3,03E+05	6,66 E+03	1,76 E-04	9,85 E-06	0,58	0,03
PD1B71 (mẹ)	3,77E+05	(3,37-4,17) E+05	1,96 E-02	(1,85-2,07) E-02	51,99	(44,4-61,4)
PD1B199	3,40E+05	7,94 E+03	1,77 E-04	1,55 E-05	0,52	0,05
PD1B200	3,80E+05	2,21 E+04	4,22 E-04	1,99 E-05	1,11	0,08
PD1B201	3,05E+05	1,80 E+04	2,93 E-04	2,35 E-05	0,96	0,1

Bảng 13.

Mẫu	liên kết với PD-1 người					
	$k_{\text{kết hợp}}$	STDEV. k kết hợp	$k_{\text{phân ly}}$	STDEV. k phân ly	K_D	STDEV. KD
	(1/Ms)	hoặc RANGE	(1/s)	hoặc RANGE	(nM)	hoặc RANGE
PD1B70 (mẹ)	7,69 E+05	(7,37-8,00) E+05	3,49 E-02	(3,41-3,56) E-02	45,35	(42,6-43,8)
PD1B197	6,58 E+05	2,26 E+04	3,24 E-03	1,74 E-04	4,9	0,3
PD1B198	8,95 E+05	6,44 E+04	9,34 E-03	9,90 E-04	10,43	1,34
PD1B11 (mẹ)	9,33 E+05	(8,84-9,82) E+05	9,05 E-03	(8,67-9,43) E-03	9,7	(9,6-9,81)
PD1B194	8,97 E+05	1,45 E+05	9,60 E-04	2,78 E-05	1,07	0,18

PD1B195	1,23 E+06	1,79 E+05	1,52 E-03	6,51 E-05	1,23	0,19
PD1B196	8,83 E+05	6,39E+04	3,66 E-04	2,01E-05	0,41	0,04
PD1B71 (mẹ)	9,55 E+05	(9,33-9,76) E+05	2,25 E-02	(2,19-2,30) E-02	23,52	(22,4-24,7)
PD1B199	9,33 E+05	6,92 E+04	5,64 E-04	1,98 E-05	0,6	0,05
PD1B200	1,05 E+06	1,40 E+05	1,22 E-03	3,21 E-05	1,17	0,16
PD1B201	8,58 E+05	8,22 E+04	9,57 E-04	3,06 E-05	1,12	0,11

Ví dụ 5. Đặc trưng hóa cấu trúc các kháng thể kháng PD1 được dẫn xuất từ các thư viện biểu hiện trên thực khuẩn

Thu được các trình tự ADN bổ sung và các dịch mã axit amin của kháng thể bằng cách kỹ thuật tiêu chuẩn trong toàn bộ quá trình tạo các kháng thể, sử dụng các chương trình khác nhau. Sau khi xác định trình tự polypeptit, một số ADN bổ sung của kháng thể mã hóa các vùng biến đổi hoặc các kháng thể đầy đủ chiều dài được tối ưu hóa côđon bằng các phương pháp tiêu chuẩn để làm tăng biểu hiện.

Bảng 14 trình bày các trình tự của HCDR1 của các kháng thể PD-1 chọn.

Bảng 15 trình bày các trình tự của HCDR2 của các kháng thể PD-1 chọn.

Bảng 16 trình bày các trình tự của HCDR3 của các kháng thể PD-1 chọn.

Bảng 17 trình bày các trình tự của LCDR1 của các kháng thể PD-1 chọn.

Bảng 18 trình bày các trình tự của LCDR2 của các kháng thể PD-1 chọn.

Bảng 19 trình bày các trình tự của LCDR3 của các kháng thể PD-1 chọn.

Bảng 20 trình bày sự bắt cặp VH và VL của các kháng thể PD-1 chọn.

Bảng 21 trình bày các trình tự của VH của các kháng thể PD-1 chọn.

Bảng 22 trình bày các trình tự của VL của các kháng thể PD-1 chọn.

Bảng 14.

Kháng thể	HCDR1					
	Trình tự					SỐ ID TRÌNH TỰ:
PD1B114	S	Y	A	I	S	10

PD1B149	S	Y	A	I	S	10
PD1B160	S	Y	A	I	S	10
PD1B162	S	Y	A	I	S	10
PD1B164	S	Y	A	I	S	10
PD1B11	S	Y	A	I	S	10
PD1B183	S	Y	A	I	S	10
PD1B184	S	Y	A	I	S	10
PD1B185	S	Y	A	I	S	10
PD1B187	S	Y	A	I	S	10
PD1B192	S	Y	A	I	S	10
PD1B71	S	Y	A	I	S	10
PD1B177	D	Y	V	I	S	11
PD1B70	S	Y	A	I	S	10
PD1B175	S	Y	V	I	H	12
PD1B194	S	Y	A	I	S	10
PD1B195	S	Y	A	I	S	10
PD1B196	S	Y	A	I	S	10
PD1B197	S	Y	V	I	H	12
PD1B198	S	Y	V	I	H	12
PD1B199	D	Y	V	I	S	11
PD1B200	D	Y	V	I	S	11
PD1B201	D	Y	V	I	S	11

Bảng 15.

Kháng thể	HCDR2																	
	Trình tự																	SỐ ID TRÌNH TỰ:
PD1B114	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B149	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B160	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B162	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B164	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B11	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13

PD1B183	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B184	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B185	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B187	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B192	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B71	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B177	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B70	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B175	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B194	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B195	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B196	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B197	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B198	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B199	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B200	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B201	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15

Bảng 16.

Kháng thể	HCDR3														
	Trình tự														SỐ ID TRÌNH TỰ:
PD1B114	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B149	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B160	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B162	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B164	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B11	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B183	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B184	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B185	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B187	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B192	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B71	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y				18

PD1B177	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y			18
PD1B70	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y			19
PD1B175	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y			19
PD1B194	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B195	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B196	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B197	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y			19
PD1B198	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y			19
PD1B199	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y			18
PD1B200	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y			18
PD1B201	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y			18

Bảng 17.

Kháng thể	LCDR1											
	Trình tự											SỐ ID TRÌNH TỰ:
PD1B114	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B149	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B160	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B162	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B164	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B11	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B183	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B184	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B185	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B187	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B192	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B71	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B177	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B70	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B175	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B194	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B195	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22

PD1B196	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B197	R	A	S	Q	S	V	S	N	Y	L	A	24
PD1B198	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B199	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B200	R	A	S	Q	S	V	D	N	Y	L	A	25
PD1B201	R	A	S	Q	S	V	S	N	Y	L	A	24

Bảng 18.

Kháng thể	LCDR2							
	Trình tự							SỐ ID TRÌNH TỰ:
PD1B114	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B149	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B160	D	A	S	D	R	A	T	27
PD1B162	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B164	D	A	S	Y	R	A	T	28
PD1B11	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B183	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B184	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B185	D	A	S	D	R	A	T	27
PD1B187	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B192	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B71	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B177	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B70	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B175	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B194	D	A	S	Y	R	A	T	28
PD1B195	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B196	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B197	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B198	D	A	S	S	R	A	T	29
PD1B199	D	A	S	T	R	A	T	30
PD1B200	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B201	D	A	S	N	R	A	T	26

Bảng 19.

Kháng thể	LCDR3									
	Trình tự									SỐ ID TRÌNH TỰ:
PD1B114	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B149	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B160	Q	Q	R	G	N	W	P	L	T	33
PD1B162	Q	Q	R	E	Y	W	P	L	T	34
PD1B164	Q	Q	R	D	Y	W	P	L	T	35
PD1B11	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B183	Q	Q	R	G	Y	W	P	L	T	36
PD1B184	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B185	Q	Q	R	W	N	W	P	L	T	37
PD1B187	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B192	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B71	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B177	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B70	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B175	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B194	Q	Q	R	D	Y	W	P	L	T	35
PD1B195	Q	Q	R	E	Y	W	P	L	T	34
PD1B196	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B197	Q	Q	R	A	Y	W	P	L	T	38
PD1B198	Q	Q	R	A	E	W	P	L	T	39
PD1B199	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B200	Q	Q	R	S	A	W	P	L	T	40
PD1B201	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32

Bảng 20.

Kháng thể	ID peptit của VH	SỐ ID TRÌNH TỰ VH:	ID peptit của VL	SỐ ID TRÌNH TỰ VL:

PD1B114	PD1H24	41	PH9L3	49
PD1B149	PD1H24	41	PD1L128	50
PD1B160	PD1H131	42	PD1L101	51
PD1B162	PD1H131	42	PD1L67	52
PD1B164	PD1H131	42	PD1L71	53
PD1B11	PD1H3	43	PH9L3	49
PD1B183	PD1H3	43	PD1L109	54
PD1B184	PD1H3	43	PD1L128	50
PD1B185	PD1H3	43	PD1L132	55
PD1B187	PD1H3	43	PD1L148	56
PD1B192	PD1H3	43	PD1L133	57
PD1B71	PD1H108	44	PH9L3	49
PD1B177	PD1H164	45	PH9L3	49
PD1B70	PD1H107	46	PH9L3	49
PD1B175	PD1H163	47	PH9L3	49
PD1B194	PD1H170	48	PD1L71	53
PD1B195	PD1H170	48	PD1L67	52
PD1B196	PD1H170	48	PD1L148	56
PD1B197	PD1H163	47	PD1L185	58
PD1B198	PD1H163	47	PD1L187	59
PD1B199	PD1H164	45	PD1L86	60
PD1B200	PD1H164	45	PD1L168	61
PD1B201	PD1H164	45	PD1L190	62

Bảng 21.

ID peptit của VH	SỐ ID TRÌNH TỰ VH:	Trình tự VH
PD1H24	41	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGNLDYWGQGTLVT VSS
PD1H131	42	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFDTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGNLDYWGQGTLVT VSS

PD1H3	43	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYWGQGTLVTV SS
PD1H108	44	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARGTLDRTGHLDYWGQGTLVTVSS
PD1H164	45	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYVISWVRQA PGQGLEWMGGIIPIYGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARGTLDRTGHLDYWGQGTLVTVSS
PD1H107	46	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARGYVRATGMLDYWGQGTLVTVSS
PD1H163	47	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFKSYVIHWVRQ APGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARGYVRATGMLDYWGQGTLVTVS S
PD1H170	48	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFDTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYWGQGTLVTV SS

Bảng 22.

ID peptit của VL	SỐ ID TRÌNH TỰ VL:	Trình tự VL
PH9L3	49	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRSNWPLTFGQGTKVEIK
PD1L128	50	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRNYLAWYQQKPGQ APRLLIHDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRNYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L101	51	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDSYLAWYQQKPGQ APRLLIKDASDRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRGNWPLTFGQGTKVEIK
PD1L67	52	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQREYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L71	53	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASYRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRDYWPLTFGQGTKVEIK

PD1L109	54	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIKDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRGYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L132	55	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRNYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASDRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRWNWPLTFGQGTKVEIK
PD1L148	56	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRNYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L133	57	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDSYLAWYQQKPGQ APRLLIHDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRNYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L185	58	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRAYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L187	59	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIEDASSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRAEWPLTFGQGTKVEIK
PD1L86	60	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIHDASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRNYWPLTFGQGTKVEIK
PD1L168	61	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDNYLAWYQQKPGQ APRLLIHDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRSAWPLTFGQGTKVEIK
PD1L190	62	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRNYWPLTFGQGTKVEIK

Tất cả các kháng thể kháng PD-1 được xác định có các khung VH1-69 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 170) và IGKV3-11 (L6) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 171).

SỐ ID TRÌNH TỰ: 170

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS SYAIS WVRQAPGQGLEWMG GIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR

SỐ ID TRÌNH TỰ: 171

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWP

Ví dụ 6. Tạo và đặc trưng hóa các kháng thể PD-1 ở chuột

BALB/c được tạo miễn dịch trong màng bụng với huPD1-ECD và được đánh giá về hàm lượng IgG đặc hiệu. Khi đã đạt đủ hàm lượng, các tế bào lá lách được phân lập và được dung hợp với các tế bào FO. Các tế bào lai được tạo thành được cho vào trong đĩa 96 lỗ và được nuôi cấy trong 10 ngày. Các dòng đặc hiệu kháng nguyên được nhận diện bằng xét nghiệm ELISA kháng thể bắt tiêu chuẩn về liên kết với huPD1-ECD. Các tế bào lai đặc hiệu PD-1 người còn được thử nghiệm về ái lực của chúng với PD-1 người và khỉ, về liên kết với các tế bào Jurkat và tính ức chế PD-L1 khỉ. Dựa trên các kết quả này, dòng PD1B28 được chọn để nhân hóa sử dụng phương pháp thích ứng khung.

Quy trình thích ứng khung được thực hiện về cơ bản như được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số công bố 2009/0118127 và Fransson *và cộng sự*, (2010) *J Mol Biol (Tạp chí sinh học phân tử)* 398:214-231. Mô tả ngắn gọn, các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được so sánh với các trình tự dòng mầm người (chỉ các alen "01" kể từ 01/10/2007) sử dụng tìm kiếm BLAST đối với cơ sở dữ liệu IMGT (Kaas, *và cộng sự,* (2004) *Nucl Acids Res (Nghiên cứu axit nucleic)* 32, D208-D210; Lefranc *và cộng sự,* (2005) *Nucl Acid Res (Nghiên cứu axit nucleic)* 33, D593-D597). Từ tập hợp các gen dòng mầm người này, các gen dư thừa (100% đồng nhất ở cấp độ axit amin) và các gen với các đơn phân xystein không được bắt cặp được loại bỏ. Các gen dòng mầm người bắt cặp trùng khớp gần nhất còn lại cả trong khung và các vùng CDR được chọn làm các khung chất nhận của người. Một số khung dòng mầm người VL và VH được chọn dựa trên tính tương đồng trình tự tổng thể và các độ dài của CDR cũng như sự đồng dạng CDR. FR-4 được chọn dự trên sự đồng dạng trình tự của các gen dòng mầm IGHJ/IGJK. Sau đó, các CDR của PD1B28 được chuyển đến các khung chất nhận của người được chọn để tạo các biến thể HFA, ngoại trừ trong vùng tương ứng với HCDR1 của V_H. Đối với vùng này, tổ hợp của CDR và HV, hoặc HCDR2 ngắn hơn, (được gọi là Kabat-7, xem Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 2009/0118127) sẽ được chuyển từ kháng thể không phải là người vào các FR người vì các đơn phân của HCDR2 còn lại chưa được thấy tiếp xúc với các phức hợp kháng thể-kháng nguyên của các cấu trúc đã biết (Almagro, (2004) *J Mol Recognit. (Tạp chí Nhận diện phân tử)* 17:132). Đột biến ngược được đưa vào các vị trí đơn phân nhất định trong các kháng thể được nhân hóa. Các đột biến ngược PD1B131: VH: V37I_Q39L_W47S_R98S, VL: Y49K. Tỷ lệ PD1B132: VH W47S_R98S, VL: Y49K (đánh số đơn phân theo Chothia). Các kháng thể chọn được biểu hiện là IgG2sigma/κ. Các kháng thể tạo thành được đặc trưng hóa về liên kết của chúng

với PD-1 tái tổ hợp và PD-1 được biểu hiện trên các tế bào (các tế bào Jurkat), và về tính ức chế phối tử của chúng (PD-L1 khỉ và PD-L1 người). Các đặc trưng của các kháng thể được nhân hóa được chọn được trình bày trong Bảng 23. Các trình tự VH và VL của các kháng thể được tạo được trình bày lần lượt trong Bảng 24 và Bảng 25.

Bảng 23.

mAb (kháng thể đơn dòng)	Liên kết với tế bào Jurkat so với PD1B28	Ái lực với PD-1 người			Ức chế PD-L1, IC_{50} (ng/ml)	
		k kết hợp (1/Ms)	k phân ly (1/s)	K_D (pM)	PD-L1 người	PD-L1 khỉ
PD1B28	100%	9,70 E+05	1,18 E-04	122	67	96
PD1B131	100%	8,27 E+05	1,05 E-04	127	79	96
PD1B132	100%	9,14 E+05	8,80 E-05	96	55	79

Bảng 24.

mAb (kháng thể đơn dòng)	ID VH	ID VL	Trình tự VH	SỐ ID TRÌNH TỰ VH:
PD1B131	PD1H130	PD1L62	EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFAFSRYDMSWIR LAPGKGLESVAYISGGGAN TYYLDNVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVY YCASPYLSYFDVWGQGTLV TVSS	63
PD1B132	PD1H129	PD1L62	EVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFAFSRYDMSWVR QAPGKGLESVAYISGGGAN TYYLDNVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVY YCASPYLSYFDVWGQGTLV TVSS	64

Bảng 25.

mAb (kháng thể đơn dòng)	ID VH	ID VL	Trình tự VL	SỐ ID TRÌNH TỰ VL:
PD1B131	PD1H130	PD1L62	EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSLSDYLHWYQQK PGQAPRLLIKSASQSISGIPA RFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYYCQNGHSFPYTFGQ GTKLEIK	65
PD1B132	PD1H129	PD1L62	EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSLSDYLHWYQQK PGQAPRLLIKSASQSISGIPA RFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYYCQNGHSFPYTFGQ GTKLEIK	65

Các trình tự CDR của PD1B131 và PD1B132 được trình bày dưới đây:

HCDR1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 66)

RYDMS

HCDR2 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 67)

YISGGGANTYYLDNVKG

HCDR3 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 68)

PYLSYFDV

LCDR1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 69)

RASQSLSDYLH

LCDR2 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 70)

SASQSIS

LCDR3 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 71)

QNGHSFPYT

Ví dụ 7. Tác động của chuyển đổi lớp kháng thể lên các đặc tính của kháng thể kháng PD-1

Các vùng biến đổi của các kháng thể PD1B196 và PD1B199 (của lớp kháng thể IgG2sigma/κ) được tách dòng thành các lớp kháng thể IgG4 S228P và các vùng biến đổi của kháng thể PD1B132 (của IgG2) được tách dòng thành lớp kháng thể IgG2sigma để đánh giá các khác biệt có thể có trong chức năng và khả năng phát triển.

Các kháng thể có tên PD1B244 (VH/VL của PD1B196 ở IgG4 S228P) PD1B245 (VH/VL của PD1B199 ở IgG4 S228P) và PD1B243 (VH/VL của PD1B132 ở IgG2sigma).

Chuyển đổi lớp kháng thể không có tác dụng lâu dài đối với các đặc tính của kháng thể, tuy nhiên, đối với một số kháng thể, một số thay đổi trong các giá trị EC_{50} đã được phát hiện trong xét nghiệm CMV.

Các ví dụ dưới đây là các trình tự axit amin của các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các kháng thể khác nhau. Bảng 26 tổng hợp các SỐ ID TRÌNH TỰ của VH, VL, chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các kháng thể chọn.

Bảng 26.

Kháng thể	ID peptit của VH	SỐ ID TRÌNH TỰ VH:	ID peptit của VL	SỐ ID TRÌNH TỰ VL:	SỐ ID TRÌNH TỰ HC:	SỐ ID TRÌNH TỰ LC:
PD1B114	PD1H24	41	PH9L3	49	212	213
PD1B149	PD1H24	41	PD1L128	50	214	215
PD1B160	PD1H131	42	PD1L101	51	216	217
PD1B162	PD1H131	42	PD1L67	52	218	219
PD1B164	PD1H131	42	PD1L71	53	220	221
PD1B183	PD1H3	43	PD1L109	54	222	223
PD1B184	PD1H3	43	PD1L128	50	224	225
PD1B185	PD1H3	43	PD1L132	55	226	227
PD1B192	PD1H3	43	PD1L133	57	228	229
PD1B243	PD1H129	64	PD1L62	65	74	75
PD1B244	PD1H170	48	PD1L148	56	72	73
PD1B245	PD1H164	45	PD1L86	60	76	77

SỐ ID TRÌNH TỰ: 72 HC của PD1B244

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFDT ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYW

GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 73 LC của PD1B244
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 74 HC của PD1B243
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSRYDMSWVRQAPGKGLESVAYISGGG
ANTYYLDNVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYLSYFDVWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 75 LC của PD1B243
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSLSDYLHWYQQKPGQAPRLLIKSASQSISG
IPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQNGHSFPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 76 HC của PD1B245
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYVISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIYG
TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTLDRTGHLDYWG

QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP
PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 77 LC của PD1B245
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIHDASTRATG
IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 212 HC của PD1B114
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGT
ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGNLDY
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
VECPPCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK
TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 213 LC của PD1B114
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ 214 HC của PD1B149

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGT
ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGNLDY
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
VECPPCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK
TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 215 LC của PD1B149

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRNYLAWYQQKPGQAPRLLIHDASNRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 216 HC của PD1B160

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFDT
ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGNLDY
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
VECPPCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK
TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 217 LC của PD1B160

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDSYLAWYQQKPGQAPRLLIKDASDRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRGNWPLTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 218 HC của PD1B162

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFDT
ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGNLDY
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
VECPPCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK
TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 219 LC của PD1B162
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQREYWPLTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 220 HC của PD1B164
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFDT
ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGNLDY
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
VECPPCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK
TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 221 LC của PD1B164
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASYRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDYWPLTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 222 HC của PD1B183

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGT
ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVE
CPPCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPM
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 223 LC của PD1B183
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIKDASNRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRGYWPLTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 224 HC của PD1B184
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGT
ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVE
CPPCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPM
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 225 LC của PD1B184
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRNYLAWYQQKPGQAPRLLIHDASNRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 226 HC của PD1B185

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGT
ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVE
CPPCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPM
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 227 LC của PD1B185
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRNYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASDRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRWNWPLTFGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 228 HC của PD1B192
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGT
ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVE
CPPCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPM
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 229 LC của PD1B192
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVDSYLAWYQQKPGQAPRLLIHDASNRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Ví dụ 8. Đặc trưng hóa các kháng thể PD-1 trong các xét nghiệm dựa trên tế bào

Các kháng thể chọn được đặc trưng hóa trong các xét nghiệm MLR và CMV sử dụng các quy trình được mô tả trong Ví dụ 1. Các giá trị EC_{50} cho cảm ứng IFN-γ từ các xét nghiệm MLR và CMV được trình bày trong Bảng 27. Trong hầu hết các trường hợp, các kháng thể kháng PD-1 đều cho thấy sự tăng trong các mức IFN-γ theo cơ chế phụ thuộc liều trong cả xét nghiệm MLR và CMV.

Bảng 27.

Nguồn gốc	mAb (kháng thể đơn dòng)	EC_{50} MLR, nM	EC_{50} CMV, nM
Biểu hiện trên thực khuẩn	PD1B3	0,29	0,06
	PD1B91	0,05	0,03
	PD1B194	NT	NC
	PD1B195	NT	1,64
	PD1B196	0,14	0,31
	PD1B199	0,63	NC
	PD1B200	NT	3,81
	PD1B201	NT	2,60
	PD1B244	0,08	0,03
HFA	PD1B132	NT	0,07
	PD1B243	0,07	0,02
	NT: không thử nghiệm		
	NC: không hội tụ		
	HFA: thích ứng với khung của người		

Ngoài IFN-γ, các mức cytokin bổ sung được tiết ra cũng bị ảnh hưởng bởi sự ức chế PD-1 trong hai xét nghiệm. Sau khi kích thích CMV, các kháng thể kháng PD-1 được cho cảm ứng phụ thuộc liều đối với TNF-α và IL-4, trong khi trong xét nghiệm MLR chúng làm tăng các mức TNF-α và IL-2.

Ví dụ 9. Tạo các kháng thể kháng TIM-3 người sử dụng các thư viện biểu hiện trên thực khuẩn

Các thư viện pIX Fab *mới* được mô tả trong Ví dụ 2 được sàng lọc miền ngoại bào của protein dung hợp TIM-3-Fc người tái tổ hợp (R&D Systems, #2365-TM; các đơn phân Ser22-Arg200 của TIM-3 đầy đủ chiều dài) (huTIM-3-Fc).

Protein tái tổ hợp được biotin hóa (bt) và được thu hoạch trên các hạt từ tính streptaviđin (Dynal), và sau đó được cho tiếp xúc với các thư viện pIX Fab *de novo (mới)* với nồng độ cuối bằng 100nM. Các thực khuẩn không đặc hiệu được rửa trôi trong PBS-Tween và các thực khuẩn liên kết được thu hồi bằng cách cho nhiễm các tế bào E. coli MC1061F. Các thực khuẩn được nhân lên từ các tế bào này qua đêm và lặp lại sàng lọc trong tổng cộng ba vòng. Sau vòng sàng lọc sinh học cuối, Fab đơn dòng được sàng lọc về liên kết với TIM-3-Fc người được biotin hóa được thu hoạch trên các đĩa ELISA bằng Streptaviđin và Fab tiết ra được thêm vào kháng nguyên được thu hoạch, sau đó phát hiện Fab bằng kháng thể kháng kappa:HRP người từ dê. Các kháng thể chọn được biểu hiện và tạo dòng trên các lớp kháng thể IgG khác nhau như được biểu thị bên dưới, và được đặc trưng hóa thêm.

Ví dụ 10. Tạo các kháng thể kháng TIM-3 ở chuột

Chuột Balb/c được tạo miễn dịch bằng protein dung hợp TIM-3-Fc người tái tổ hợp (R&D Systems, catalog #2365-TM) trong khoảng thời gian 18 ngày. Các tế bào lá lách được thu hoạch, và quần thể nhiều tế bào B được dung hợp với các tế bào u tủy của chuột FO để tạo các tế bào lai tiết ra kháng thể đơn dòng. Các lớp bề mặt tế bào lai được sàng lọc về liên kết với protein TIM-3-Fc và Fc IgG1 người không liên quan bằng xét nghiệm ELISA. Các lớp bề mặt đặc hiệu TIM-3 sau đó được xét nghiệm về khả năng liên kết với các tế bào THP-1 biểu hiện TIM-3.

Các gen v của HC và LC của kháng thể đơn dòng được chọn được tách dòng từ các tế bào lai dương tính với TIM-3 bằng các kỹ thuật sinh học phân tử tiêu chuẩn (RT-PCR sau đó thắt buộc đoạn PCR vào các vectơ biểu hiện là plasmit). Các kháng thể đơn dòng được biểu hiện bằng cách tái tổ hợp, và xét nghiệm ELISA được lặp lại để xác nhận liên kết đặc hiệu TIM-3. Các mẫu phân tử để các trình tự kháng thể chuột trở thành thích ứng với khung người được tạo dựng sử dụng MOE (CCG, Montreal) và được kiểm tra trực quan. Các vị trí có vấn đề tiềm tàng có thể ảnh hưởng đến liên kết kháng nguyên, sự sắp xếp chặt VL/VH và/hoặc các đơn phân lõi có thể ảnh hưởng đến độ bền miền được nhận dạng. Đối với cả VL và VH, nhiều khung người được dự kiến có hoặc không có đột biến ngược đối với các trình tự khung chuột nếu các vị trí có vấn đề được nhận dạng. Các trình tự được thiết kế để được tạo dòng thành các plasmit

chuỗi nặng và nhẹ và được biểu hiện trong các tế bào Expi293F. Kháng thể được biểu hiện trong các lớp bề mặt môi trường nuôi cấy được định lượng và được đánh giá về liên kết với các tế bào HEK293 được chuyển nhiễm với TIM-3 người tái tổ hợp.

Ví dụ 11. Các lớp kháng thể của các kháng thể kháng TIM-3

VH và VL của các kháng thể kháng TIM-3 được phân lập được tách dòng thành các lớp kháng thể của chuỗi nặng khác nhau, tùy chọn bằng các thay thế Fc khác nhau, và các allotyp với các chuỗi nhẹ κ trong quá trình đặc trưng hóa kháng thể để đánh giá tác dụng, nếu có, của sự chuyển đổi lớp kháng thể đến chức năng và khả năng phát triển của các kháng thể. Các lớp kháng thể được sử dụng được trình bày trong Bảng 28.

Bảng 28.

Lớp kháng thể	Thay thế so với kiểu dại*	Mục đích của thay thế
IgG2sigma	V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S	Hủy bỏ các chức năng thực thi
IgG2sigma_K409R	V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S, K409R	Hủy bỏ các chức năng thực thi, cải thiện sự hình thành các dị đime trong kháng thể đặc hiệu đôi
IgG2sigma_F405L	V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S, F405L	Hủy bỏ các chức năng thực thi, cải thiện sự hình thành các dị đime trong kháng thể đặc hiệu đôi
IgG4_PAA	S228P, F234A, L235A	Độ bền của kháng thể, hủy bỏ các chức năng thực thi
IgG4_ PAA_F405L_R409K	S228P, F234A, L235A, F450L, R409K	Độ bền của kháng thể, hủy bỏ các chức năng thực thi, cải thiện sự hình thành các dị đime trong kháng thể đặc hiệu đôi
IgG4_S228P	S228P	Độ bền của kháng thể
IgG1	Kiểu dại	
IgG1sigma	L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S, P331S	Hủy bỏ các chức năng thực thi

IgG1sigma_K409R	L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S, P331S, K409R	Hủy bỏ các chức năng thực thi, cải thiện sự hình thành các dị đime trong kháng thể đặc hiệu đôi
IgG1sigma_F405L	L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S, P331S, F405L	Hủy bỏ các chức năng thực thi, cải thiện sự hình thành các dị đime trong kháng thể đặc hiệu đôi
IgG1_AA	L234A, L235A	Hủy bỏ các chức năng thực thi
	*Việc đánh số đơn phân tuân theo chỉ mục châu Âu	

Các allotyp được sử dụng trong các kháng thể được tạo được trình bày trong Bảng 29. Một số kháng thể có các allotyp hỗn hợp. Ví dụ, các kháng thể TM3B105 và TM3B403 khác nhau một thay thế axit amin trong miền hằng định tại vị trí 189. SỐ ID TRÌNH TỰ các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của TM3B105 lần lượt là 240 và 79; SỐ ID TRÌNH TỰ các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của TM3B403 lần lượt là 78 và 79. Hai kháng thể được dự kiến là có cùng các đặc trưng.

Bảng 29.

Lớp kháng thể/allotyp/các thay thế
IgG2sigma_G2 m(n-)/(n)_K409R
IgG2sigma_G2 m(n-)_K409R
IgG2sigma_G2 m(n-)/(n)
IgG2sigma_F405L
IgG2_K409R
IgG2sigma_G2 m(n-)
IgG2
IgG4_S228P
IgG4_S228P_F405L_R409K
IgG4_nG4 m(a)_PAA_F405L_R409K
IgG4_PAA
IgG1sigma
IgG1_G1 m(17)
IgG1_ G1 m(17,1)_AA

Nhìn chung, các kháng thể kháng TIM-3 có Fc IgG2sigma có hoạt tính mạnh hơn trong xét nghiệm CMV so với các kháng thể kháng TIM-3 có Fc huIgG4. Ngoài ra, các kháng thể có huIgG2 Fc đã thể hiện chức năng là trung gian giữa IgG2sigma và IgG4. Allotyp không có tác dụng đối với hoạt tính của kháng thể.

Ví dụ 12. Đặc trưng cấu trúc của các kháng thể kháng TIM-3

Thu được các trình tự ADN bổ sung và các dịch mã axit amin của kháng thể bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn trong toàn bộ quá trình tạo các kháng thể, sử dụng các chương trình khác nhau. Sau khi xác định trình tự polypeptit, một số ADN bổ sung của kháng thể mã hóa các vùng biến đổi hoặc các kháng thể đầy đủ chiều dài được tối ưu hóa côđon bằng các phương pháp tiêu chuẩn để làm tăng biểu hiện. Các kháng thể TM3B103, TM3B105, M3B108, TM3B109 và TM3B113 được phân lập từ các thư viện biểu hiện trên thực khuẩn. Các kháng thể TM3B189, TM3B190, TM3B193, TM3B195 và TM3B196 được tạo bằng cách tạo miễn dịch chuột.

Bảng 30 trình bày các trình tự của HCDR1 của các kháng thể kháng TIM-3 chọn.
Bảng 31 trình bày các trình tự của HCDR2 của các kháng thể kháng TIM-3 chọn.
Bảng 32 trình bày các trình tự của HCDR3 của các kháng thể kháng TIM-3 chọn.
Bảng 33 trình bày các trình tự của LCDR1 của các kháng thể kháng TIM-3 chọn.
Bảng 34 trình bày các trình tự của LCDR2 của các kháng thể kháng TIM-3 chọn.
Bảng 35 trình bày các trình tự của LCDR3 của các kháng thể kháng TIM-3 chọn.
Bảng 36 trình bày các trình tự của VH của các kháng thể kháng TIM-3 chọn.
Bảng 37 trình bày các trình tự của VL của các kháng thể kháng TIM-3 chọn.
Bảng 38 trình bày các khung của các kháng thể kháng TIM-3 chọn.

Bảng 30.

Tên mAb (kháng thể đơn dòng)	HCDR1	
	Trình tự	SỐ ID TRÌNH TỰ:

TM3B103	N	Y	W	M	S		90
TM3B105	S	Y	A	M	S		91
TM3B109	S	Y	A	M	S		91
TM3B108	G	Y	W	M	H		92
TM3B113	D	Y	W	M	S		93
TM3B189	S	Y	V	M	Y		94
TM3B190	S	D	Y	A	W	N	95
TM3B193	D	T	Y	L	H		96
TM3B195	S	Y	W	M	Q		97
TM3B196	S	Y	G	V	H		98
TM3B291	S	Y	W	M	Q		97

Bảng 31.

mAb (kháng thể đơn dòng)	HCDR2																
	Trình tự																SỐ ID TRÌNH TỰ:
TM3B103	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B105	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B109	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B108	A	I	S	Y	S	G	S	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	100
TM3B113	V	I	K	Y	S	G	G	S	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	101
TM3B189	Y	I	N	P	Y	N	D	G	T	K	Y	N	E	K	F	K	G	102
TM3B190	Y	I	N	Y	S	G	R	T	S	Y	N	P	S	L	K	S		103
TM3B193	R	I	D	P	T	N	G	N	I	K	Y	D	P	K	F	Q	G	104
TM3B195	A	I	Y	P	G	D	G	D	I	R	Y	T	Q	N	F	K	G	105
TM3B196	V	I	W	S	D	G	S	T	T	Y	N	S	A	L	K	S		106
TM3B291	A	I	Y	P	G	D	G	D	I	R	Y	T	Q	N	F	K	G	105

Bảng 32.

mAb (kháng thể đơn dòng)	HCDR3	
	Trình tự	SỐ ID TRÌNH TỰ:

TM3B103	D	H	W	D	P	N	F	L	D	Y						107
TM3B105	S	P	Y	A	P	L	D	Y								108
TM3B109	N	E	E	P	D	D	R	L	D	Y						109
TM3B108	G	T	N	W	L	D	Y									110
TM3B113	E	L	E	G	V	F	D	Y								111
TM3B189	D	D	Y	D	V	A	P	F	A	Y						112
TM3B190	G	G	N	F	D	Y										113
TM3B193	P	Y	Y	G	F	F	D	Y								114
TM3B195	W	E	K	S	T	T	V	V	Q	R	N	Y	F	D	Y	115
TM3B196	Q	A	N	Y	R	Y	D	S	A	M	D	Y				116
TM3B291	W	E	K	S	T	T	V	V	Q	R	N	Y	F	D	Y	115

Bảng 33.

mAb (kháng thể đơn dòng)	LCDR1																	
	Trình tự																	SỐ ID TRÌNH TỰ:
TM3B103	R	A	S	Q	S	V	S	S	S	Y	L	A						117
TM3B105	R	A	S	Q	S	V	N	D	Y	L	A							118
TM3B109	K	S	S	Q	S	V	L	A	S	S	N	N	K	N	Y	L	A	119
TM3B108	R	A	S	Q	S	V	S	S	S	Y	L	A						117
TM3B113	R	A	S	Q	S	V	S	N	S	T	L	A						120
TM3B189	R	A	S	E	S	L	D	S	Y	G	N	S	Y	I	H			121
TM3B190	Q	A	T	Q	D	I	V	K	N	L	N							122
TM3B193	K	A	S	Q	D	V	N	T	A	V	A							123
TM3B195	K	A	S	E	N	V	G	T	F	V	S							124
TM3B196	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	Y	M	N			125
TM3B291	K	A	S	E	N	V	G	T	F	V	S							124

Bảng 34.

	LCDR2

mAb (kháng thể đơn dòng)	Trình tự							SỐ ID TRÌNH TỰ:
TM3B103	G	A	S	S	R	A	T	126
TM3B105	D	A	S	N	R	A	T	127
TM3B109	W	A	S	T	R	E	S	128
TM3B108	G	A	S	S	R	A	T	126
TM3B113	T	A	S	S	R	A	T	129
TM3B189	L	A	S	N	L	E	S	130
TM3B190	Y	V	T	E	L	A	E	131
TM3B193	S	A	T	Y	R	Y	T	132
TM3B195	G	A	S	N	R	Y	T	133
TM3B196	T	A	A	N	L	Q	S	134
TM3B291	G	A	S	N	R	Y	T	133

Bảng 35.

mAb (kháng thể đơn dòng)	LCDR3									
	Trình tự									SỐ ID TRÌNH TỰ:
TM3B103	Q	Q	Y	G	S	S	P	L	T	135
TM3B105	Q	Q	G	G	H	A	P	I	T	136
TM3B109	Q	Q	Y	Y	S	T	P	L	T	137
TM3B108	Q	Q	Y	G	S	S	P	L	T	135
TM3B113	Q	Q	S	Y	T	S	P	W	T	139
TM3B189	Q	Q	N	N	E	D	P	F	T	140
TM3B190	L	Q	F	Y	E	F	P	L	T	141
TM3B193	Q	Q	H	Y	S	T	P	Y	T	142
TM3B195	G	Q	S	Y	S	Y	P	T		143
TM3B196	Q	Q	S	N	E	D	P	F	T	144
TM3B291	G	Q	S	Y	S	Y	P	T		143

Bảng 36.

Tên mAb (kháng thể đơn dòng)	Tên VH	Trình tự VH	SỐ ID TRÌNH TỰ:
TM3B103	TM3H21	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSNYWMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSG GSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKDHWDPNFLDYW GQGTLVTVSS	145
TM3B105	TM3H24	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSG GSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKSPYAPLDYWGQG TLVTVSS	146
TM3B108	TM3H30	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSGYWMHWVRQAPGKGLEWVSAISYSG SSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKGTNWLDYWGQG TLVTVSS	147
TM3B109	TM3H31	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSG GSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKNEEPDDRLDYWG QGTLVTVSS	148
TM3B113	TM3H65	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSDYWMSWVRQAPGKGLEWVSVIKYSG GSKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKELEGVFDYWGQG TLVTVSS	149
TM3B189	TM3H141	EVQLQQSGPELLKPGASVKMSCKASGYT FTSYVMYWVKQKPGQGLEWIGYINPYN DGTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMEL SRLTSEDSAVYYCTRDDYDVAPFAYWG QGTLVTVSA	150
TM3B190	TM3H96	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSI TSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYINYSG RTSYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSV TTEDTATYYCTSGGNFDYWGQGTTLTV SS	151
TM3B193	TM3H99	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFH IKDTYLHWVKQRPEQGLEWIGRIDPTNG NIKYDPKFQGKATITSDTSSNTAYLQLSS LTSEDTAVYYCARPYYGFFDYWGQGTT LTVSS	152

TM3B195	TM3H144	EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYT FTSYWMQWVKQRPGQGLEWIGAIYPGD GDIRYTQNFKGKATLTADKSSSTAYMQL SSLASEDSAVYYCARWEKSTTVVQRNYF DYWGQGTTLTVSS CORRECT?	153
TM3B196	TM3H102	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTISGFSLT SYGVHWVRQPPGKGLEWLVVIWSDGST TYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSL QTDDTAMYYCARQANYRYDSAMDYW GQGTSVTVSS	154
TM3B291	TM3H162	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYS FTSYWMQWVRQMPGKGLEWMGAIYPG DGDIRYTQNFKGQVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCARWEKSTTVVQRN YFDYWGQGTTVTVSS	172

Bảng 37.

Tên mAb (kháng thể đơn dòng)	Tên VL	Trình tự VL	SỐ ID TRÌNH TỰ:
TM3B103	PH9L1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSV SSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSPLTFGQGTKVEIK	155
TM3B105	TM3L33	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV NDYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQGGHAPITFGQGTKVEIK	156
TM3B108	PH9L1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSV SSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSPLTFGQGTKVEIK	155
TM3B109	PYYL6	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQS VLASSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSL QAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVE IK	157
TM3B113	TM3L12	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSV SNSTLAWYQQKPGQAPRLLIYTASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQSYTSPWTFGQGTKVEIK	158
TM3B189	TM3L61	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESL DSYGNSYIHWYQQKPGQPPKLLIYLASN	159

		LESGVPARFSGSGSKTDFTLTIDPVEADD PATYYCQQNNEDPFTFGSGTKLEIK	
TM3B190	TM3L62	DIVMTQSPSSMSASLGDRITITCQATQDI VKNLNWYQQKPGKPPSFLIHYVTELAE GVPSRFSGSGSGSDYSLTISNLESEDFAD YYCLQFYEFPLTFGAGTKLELK	160
TM3B193	TM3L52	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQD VNTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSATYRY TGVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLA VYYCQQHYSTPYTFGSGTKLEIK	161
TM3B195	TM3L67	DVQMIQSPKSMSMSVGERVTLSCKASE NVGTFVSWYQQKPDQSPKLLIYGASNR YTGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAED LADYHCGQSYSYPTFGSGTKLEM	162
TM3B196	TM3L64	DIQMTQSPASLAVSLGQRATISCKASQS VDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYT AANLQSGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVE EEDAATYYCQQSNEDPFTFGSGTKLEIK	163
TM3B291	TM3L85	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEN VGTFVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRY TGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCGQSYSYPTFGQGTKLEIK	173

Bảng 38.

Tên mAb (kháng thể đơn dòng)	Tên VH	Khung VH		Tên VL	Khung VL	
		Tên	SỐ ID TRÌNH TỰ:		Tên	SỐ ID TRÌNH TỰ:
TM3B103	TM3H21	IGHV3-23	174	PH9L1	IGKV3-20	180
TM3B105	TM3H24	IGHV3-23	174	TM3L33	IGKV3-11	171
TM3B108	TM3H30	IGHV3-23	174	PH9L1	IGKV3-20	180
TM3B109	TM3H31	IGHV3-23	174	PYYL6	IGKV4-1	181
TM3B113	TM3H65	IGHV3-23	174	TM3L12	IGKV3-20	180
TM3B189	TM3H141	IGHV1-02	175	TM3L61	IGKV4-1	181
TM3B190	TM3H96	IGHV4-30	176	TM3L62	IGKV1-39	182
TM3B193	TM3H99	IGHV1-03	177	TM3L52	IGKV1-33	183
TM3B195	TM3H144	IGHV1-03	177	TM3L67	IGKV1-39	182
TM3B196	TM3H102	IGHV2-26	178	TM3L64	IGKV4-1	181
TMB291	TM3H162	IGHV5-51	179	TM3L85	IGKV1-39	182

IGHV3-23 SỐ ID TRÌNH TỰ: 174
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS
AISGSGGSTYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK

IGHV1-02 SỐ ID TRÌNH TỰ: 175
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT GYYMH WVRQAPGQGLEWMG
RINPNSGGTNYAQKFQG RVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCAR

IGHV4-30 SỐ ID TRÌNH TỰ: 176
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYS
GSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR

IGHV1-03 SỐ ID TRÌNH TỰ: 177
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMG
WINAGNGNTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR

IGHV2-26 SỐ ID TRÌNH TỰ: 178
QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGVSWIRQPPGKALEWLA
HIFSNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYCARI

IGHV5-51 SỐ ID TRÌNH TỰ: 179
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGD
SDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR

IGKV3-20 SỐ ID TRÌNH TỰ: 180
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY
GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP

IGKV3-11 SỐ ID TRÌNH TỰ: 171
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWP

IGKV4-1 SỐ ID TRÌNH TỰ: 181
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY
GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP

IGKV1-39 SỐ ID TRÌNH TỰ: 182
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY
AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPI

GKV1-33 SỐ ID TRÌNH TỰ: 183
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
DASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDNLP

Ví dụ 13. Đặc trưng hóa các kháng thể kháng TIM-3

Các kháng thể chọn được đặc trưng hóa về tính liên kết của chúng với các tế bào người hoặc khỉ, và khả năng của chúng trong việc ức chế liên kết phối tử với galectin 9. Bảng 39 trình bày các đặc trưng của các kháng thể được chọn trong các xét nghiệm này. Dữ liệu về liên kết tế bào thể hiện các giá trị EC_{50} được tính của các kháng thể liên kết với các tế bào được chuyển nhiễm với protein tái tổ hợp TIM-3 được chỉ định được biểu hiện theo các đơn vị µg/ml. Sự ức chế galectin-9 thể hiện mức ức chế tối đa liên kết của galectin-9 với TIM-3 người quan sát được với các kháng thể được chỉ định. Các kháng thể được thử nghiệm dưới dạng các lớp kháng thể IgG2sigma.

Các xét nghiệm ánh xạ epitope được thực hiện bằng cách bao phủ protein huTIM-3-Fc tái tổ hợp lên các đĩa MSD. Các đĩa được phủ kín và được rửa, sau đó thêm hỗn hợp các kháng thể đơn dòng kháng TIM-3 được gắn nhãn MSD được ủ với các kháng thể kháng TIM-3 không gắn nhãn với các nồng độ ngày càng tăng. Sau khi ủ cùng với việc lắc nhẹ ở nhiệt độ phòng, các đĩa được rửa và được phân tích bằng SECTOR Imager 6000. Các kháng thể cạnh tranh với nhau để liên kết với TIM-3 người được cho là liên kết với cùng các epitope. Ghi nhận là ức chế tích cực nếu >75% liên kết bị ức chế. Ức chế một phần là ức chế 40-75%. Ức chế < 40% được coi là ức chế tiêu cực.

Bảng 39.

mAb (kháng thể đơn dòng)	EC_{50} liên kết với tế bào, µg/ml		Ức chế galectin 9,% ức chế	Họ epitope
	Các tế bào người	Các tế bào khỉ		
TM3B103	0,71	0,09	71,2	1
TM3B105	0,46	0,03	69,8	1
TM3B107			74,8	2
TM3B108	0,42	0,03	64,2	1
TM3B109			77,0	1
TM3B113			75,6	2
TM3B189	0,74	0,19	76,4	3
TM3B190	0,35	0,08	60,7	1
TM3B193			47,4	3
TM3B219	0,60	0,10	38,0	3
TM3B196			57,0	4

Ví dụ 14. Phát triển xét nghiệm chức năng *trong ống nghiệm* để đặc trưng hóa các kháng thể kháng TIM-3

Các đánh giá chức năng về các thụ thể ức chế như PD-1 có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các tế bào T từ đối tượng cho bình thường được kích thích bằng các tế bào tua dị sinh hoặc các kháng nguyên đặc hiệu, như Tetanus toxoid (giải độc tố uốn ván) hoặc CMV. Trong thiết lập này, các thay đổi trong chức năng tế bào T do được xử lý bằng kháng thể có thể được phát hiện bằng cách đo mức cytokin trong lớp bề mặt hoặc các dấu ấn hoạt hóa tế bào T. Các tác dụng của các kháng thể kháng TIM-3 có thể rất khác nhau trong các loại xét nghiệm này, với thay đổi tổng thể nhỏ trong tình trạng hoạt hóa hoặc chức năng của tế bào T thô (không đặc hiệu kháng nguyên). Mặt khác, sử dụng các phương pháp tetrame theo các quần thể con/dòng tế bào T đơn trong các xét nghiệm này không phải là giải pháp cần thiết để phát hiện các tác dụng hoạt động của các kháng thể kháng TIM-3, do tần suất thấp và mức hoạt động không đồng nhất của các dòng tế bào T này. Ngoài ra, phương pháp này đòi hỏi phải nhận dạng trước các epitope được nhận dạng bởi các tế bào T đặc hiệu CMV ở mỗi đối tượng cho.

CD137 mới đây được mô tả là dấu ấn đại diện cho các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên được hoạt hóa (Wolf *và cộng sự,* (2007) *Blood (Máu)* 110(1):201-210; Klinger *và cộng sự,* (2013) *PLoS One* 8(9): e74231). Trong các xét nghiệm của chúng tôi, việc sử dụng CD137

cho phép nhận diện các tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$ đặc hiệu kháng nguyên mở rộng đáp ứng với kích thích kháng nguyên CMV và cho phép phát hiện các tác dụng hoạt động của các kháng thể kháng TIM-3. Ngoài biểu hiện CD137, sự tiết cytokin theo MSD cũng được đánh giá trong các xét nghiệm này.

Hoạt tính của các kháng thể kháng TIM-3 chọn được thử nghiệm trong các PBMC được kích thích bằng pp65 CMV. Trong các xét nghiệm này, các kháng thể kháng TIM-3 làm tăng hoạt tính tế bào T, như được minh chứng bằng biểu hiện CD137 đã được tăng ở cả các tế bào T $CD8^+$ và $CD4^+$. Ngoài ra, các kháng thể kháng TIM-3 chọn cũng làm tăng sự tiết IFN-γ và TNF-α trong xét nghiệm này.

Bảng 40 trình bày các kết quả của xét nghiệm CMV trong đó biểu hiện bề mặt tăng của CD137 được đánh giá trên các tế bào CD8+ hoặc CD4+ cho các kháng thể TIM-3 chọn. Bảng này trình bày các giá trị p được tạo bằng cách sử dụng kiểm định T hai đuôi (phương sai không bằng nhau).

Bảng 40.

	$CD8^+$ $CD137^+$, các giá trị p			$CD4^+$ $CD137^+$, các giá trị p		
	Giá trị trung bình	Độ lệch chuẩn	n	Giá trị trung bình	Độ lệch chuẩn	n
TM3B103	0,043	0,025	5	0,071	0,112	3
TM3B105	0,029	0,036	6	0,01	0,017	3
TM3B107	0,182	0,188	5	0,157	0,125	3
TM3B108	0,022	0,018	5	0,01	0,01	3
TM3B109	0,035	0,041	5	0,017	0,015	3
TM3B113	0,082	0,064	6	0,05	0,026	3
TM3B189	0,027	0,026	6	0,007	0,011	3
TM3B190	0,078	0,159	6	0,004	0,005	3
TM3B193	0,467	0,252	3	0,1	Không áp dụng	1
TM3B195	0,035	0,043	7	0,01	0,01	3
TM3B196	0,328	0,183	6	0,733	0,058	3
TM3B197	0,473	0,303	4	0,3	Không áp dụng	1

Ví dụ 15. Tạo các kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi

Các kháng thể đơn đặc hiệu PD-1 và TIM-3 chọn được biểu hiện là IgG1/κ, IgG2/κ hoặc IgG4/κ. Các thay thế được thực hiện tại các vị trí 405 và 409 (đánh số EU) trong các kháng thể đơn đặc hiệu để thúc đẩy trao đổi nhánhsau đó *trong ống nghiệm* và hình thành các kháng thể đặc hiệu đôi. Các kháng thể IgG1 và IgG2 kháng PD-1 và kháng TIM-3 được kiến tạo để lần lượt có thay thế F405L và K409R, để thúc đẩy trao đổi nhánh và tạo các kháng thể đặc hiệu đôi. Tại IgG4, vị trí 409 WT là R, do đó kháng thể IgG4 kháng PD-1 không được kiến tạo và kháng thể IgG4 kháng TIM-3 được kiến tạo để có các thay thế F405L và R409K. Ngoài các thay thế ở vị trí 405 và 409, các kháng thể IgG4 được kiến tạo để có thay thế S228P và các kháng thể IgG2 được tùy chọn kiến tạo để có thay thế IgG2sigma (V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S).

Các kháng thể đơn đặc hiệu được biểu hiện và tinh chế theo phương pháp tiêu chuẩn bằng cách sử dụng cột Protein A (cột HiTrap MabSelect SuRe). Sau khi rửa giải, các tập hợp được thẩm tách thành D-PBS, pH 7,2.

Các kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi được tạo ra bằng cách kết hợp kháng thể đơn dòng PD-1 đơn đặc hiệu và kháng thể đơn dòng TIM-3 đơn đặc hiệu bằng phương pháp trao đổi nhánh Fab *trong ống nghiệm* như được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế số công bố WO2011/131746. Tóm tắt như sau, mỗi kháng thể với nồng độ khoảng 1-20 mg/mL với tỷ lệ mol 1:1 trong PBS, pH 7-7,4 và 2-mercaptoetanolamin (2-MEA) 75 mM được trộn với nhau và được ủ ở 25-37°C trong 2-6 giờ, sau đó loại bỏ 2-MEA bằng thẩm tách, lọc tuần hoàn có pha loãng, lọc dòng tiếp tuyến và/hoặc lọc tế bào được quay bằng các phương pháp tiêu chuẩn.

Các kháng thể đặc hiệu đôi còn được tinh chế sau khi trao đổi nhánh *trong ống nghiệm* bằng sắc ký tương tác kỵ nước để giảm thiểu các kháng thể PD-1 và TIM-3 mẹ còn dư bằng các phương pháp tiêu chuẩn.

Các kháng thể đơn đặc hiệu kháng PD-1 và các kháng thể đơn đặc hiệu kháng TIM-3 chọn được kết hợp trong chất nền trong trao đổi nhánh Fab *trong ống nghiệm* để tạo các kháng thể đặc hiệu đôi. Bảng 41, Bảng 42 và Bảng 43 trình bày các trình tự VH, VL, HC và LC của các kháng thể đặc hiệu đôi được tạo và các lớp kháng thể của chúng. Các allotype kháng thể G2 là G2 m(n)/(n-) hoặc G2 m(n-).

Trong một số thí nghiệm, các kháng thể đối chứng được sử dụng là đơn trị liệu đối với PD-1 hoặc TIM-3 với nhánh thứ hai đang liên kết trơ với gp120. Nhánh liên kết gp120 có VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 184 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 185. Bảng 44 trình bày các kháng thể đối chứng thu được.

SỐ ID TRÌNH TỰ: 184 VH của kháng thể đơn dòng liên kết gp20
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCQASGYRFSNFVIHWVRQAPGQRFEWMGWINP
YNGNKEFSAKFQDRVTFTADTSANTAYMELRSLRSADTAVYYCARVGPYSWDDS
PQDNYYMDVWGKGTTVIVSS

SỐ ID TRÌNH TỰ: 185 VL của kháng thể đơn dòng liên kết gp20
EIVLTQSPGTLSLSPGERATFSCRSSHSIRSRRVAWYQHKPGQAPRLVIHGVSNRAS
GISDRFSGSGSGTDFTLTITRVEPEDFALYYCQVYGASSYTFGQGTKLERK

Bảng 41.

mAb (kháng thể đơn dòng)	Nhánh liên kết PD-1				
	VH1	SỐ ID TRÌNH TỰ VH1:	VL1	SỐ ID TRÌNH TỰ VL1:	Lớp kháng thể
PTBB14	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG2sigma
PTBB15	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG2sigma
PTBB16	PD1H129	64	PD1L62	65	IgG2sigma
PTBB17	PD1H129	64	PD1L62	65	IgG2sigma
PTBB24	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG2sigma
PTBB30	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG2sigma
PTBB27	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG2
PTBB28	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG2
PTBB18	PD1H129	64	PD1L62	65	IgG4_S228P
PTBB20	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG4_S228P
PTBB21	PD1H170	48	PD1L148	56	IgG4_S228P

Bảng 42.

mAb (kháng thể đơn dòng)	Nhánh liên kết TIM-3				
	VH2	SỐ ID TRÌNH TỰ VH2:	VL2	SỐ ID TRÌNH TỰ VL2:	Lớp kháng thể
PTBB14	TM3H144	153	TM3L67	162	IgG2sigma
PTBB15	TM3H24	146	TM3L33	156	IgG2sigma

PTBB16	TM3H144	153	TM3L67	162	IgG2sigma
PTBB17	TM3H24	146	TM3L33	156	IgG2sigma
PTBB24	TM3H162	172	TM3L85	173	IgG2sigma
PTBB30	TM3H24	146	TM3L33	156	IgG2sigma
PTBB27	TM3H162	172	TM3L85	173	IgG2
PTBB28	TM3H24	146	TM3L33	156	IgG2
PTBB18	TM3H24	146	TM3L33	156	IgG4_S228P
PTBB20	TM3H24	146	TM3L33	156	IgG4_S228P
PTBB21	TM3H162	172	TM3L85	173	IgG4_S228P

Bảng 43.

mAb (kháng thể đơn dòng)	SỐ ID TRÌNH TỰ:			
	Nhánh liên kết PD-1		Nhánh liên kết TIM-3	
	HC1	LC1	HC2	LC2
PTBB14	186	188	190	193
PTBB15	186	188	191	194
PTBB16	187	189	190	193
PTBB17	187	189	191	194
PTBB24	186	188	192	195
PTBB30	186	188	248	194
PTBB27	241	188	244	195
PTBB28	241	188	245	194
PTBB18	242	189	246	194
PTBB20	243	188	246	194
PTBB21	243	188	247	195

SỐ ID TRÌNH TỰ: 186

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFDT
ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVE
CPPCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVE

VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPM
LDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 187
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSRYDMSWVRQAPGKGLESVAYISGGG
ANTYYLDNVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYLSYFDVWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVE
CPPCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK
TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPMLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 188
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRNYWPLTFGQGTKVEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 189
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSLSDYLHWYQQKPGQAPRLLIKSASQSISG
IPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQNGHSFPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 190
EVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTSYWMQWVKQRPGQGLEWIGAIYPGD
GDIRYTQNFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCARWEKSTTVVQRNYF
DYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK
CCVECPPCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYV

DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI
SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPMLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 191
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG
STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPYAPLDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECP
PCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
MLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 192
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWMQWVRQMPGKGLEWMGAIYPGD
GDIRYTQNFKGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARWEKSTTVVQRNYF
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK
CCVECPPCPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI
SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPMLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 193
DVQMIQSPKSMSMSVGERVTLSCKASENVGTFVSWYQQKPDQSPKLLIYGASNRY
TGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLADYHCGQSYSYPTFGSGTKLEMKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 194

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVNDYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT
GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGGHAPITFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 195
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVGTFVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYT
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGQSYSYPTFGQGTKLEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SỐ ID TRÌNH TỰ: 241
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFDT
ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVE
CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKT
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
MLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 242
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSRYDMSWVRQAPGKGLESVAYISGGG
ANTYYLDNVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYLSYFDVWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 243

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFDT
ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPGLAAAYDTGSLDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP
CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 244
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWMQWVRQMPGKGLEWMGAIYPGD
GDIRYTQNFKGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARWEKSTTVVQRNYF
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK
CCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKT
ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPMLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 245
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG
STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPYAPLDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPM
LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 246
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG
STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPYAPLDYWGQGT

LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP
CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 247
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWMQWVRQMPGKGLEWMGAIYPGD
GDIRYTQNFKGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARWEKSTTVVQRNYF
DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK
YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SỐ ID TRÌNH TỰ: 248
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG
STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPYAPLDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPP
CPAPPAAASSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPM
LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Bảng 44.

Kháng thể đơn dòng đối chứng	VH/VL nhánh 1 có thay thế F405L	VH/VL nhánh 2 có thay thế K409R	Lớp kháng thể
TM3B342	gp120	TM3B195	IgG2sigma
TM3B343	gp120	TM3B299	IgG2sigma

B23B74	gp120	B23B32	IgG2sigma
PTBB23	gp120	TM3B291	IgG2sigma
PD1B355	PD1B246	gp120	IgG2sigma
PD1B356	PD1B248	gp120	IgG2sigma

Ví dụ 16. Đặc trưng hóa các kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi

Các kháng thể đối kháng đặc hiệu đôi được tạo được thử nghiệm trong xét nghiệm CMV về khả năng làm tăng các đáp ứng tế bào T đặc hiệu kháng nguyên. Chức năng được đo bằng cách đánh giá biểu hiện của CD137 trên cả các tế bào T $CD4^+$ và CD^+ và theo các mức IFN-γ và TNF-α trong các lớp bề mặt của mẻ nuôi cấy như được mô tả trong Ví dụ 14. Bảng 45 và Bảng 46 tổng hợp hoạt tính của các kháng thể PD-1/TIM-3 đặc hiệu đôi trong xét nghiệm này theo các chỉ báo khác nhau. Như được trình bày trong bảng này, các phân tử đặc hiệu đôi chọn dẫn đến sự tăng biểu hiện của CD137 một cách đáng kể ở các tế bào T $CD4^+$ và $CD8^+$ và ở các mức tiết IFN-γ và TNF-α. Nhìn chung, các kháng thể đặc hiệu đôi PD-1/TIM-3 có Fc huIgG2sigma có hoạt tính mạnh nhất, sau đó là các phân tử có huIgG2 và sau đó là huIgG4.

Bảng 45.

mAb (kháng thể đơn dòng)		Có ý nghĩa thống kê			
		$CD4^+CD137^+$		$CD8^+CD137^+$	
Lớp kháng thể	tên	Giá trị p trung bình	Độ lệch chuẩn	Giá trị p trung bình	Độ lệch chuẩn
IgG2sigma	PTBB14	0,1144	0,1591	0,0002	0,0001
IgG2sigma	PTBB15	0,0467	0,0988	0,0001	0,0000
IgG2sigma	PTBB16	0,0017	0,0023	0,0001	0,0000
IgG2sigma	PTBB17	0,4148	0,5051	0,0001	0,0001
IgG2sigma	PTBB24	0,0031	0,0051	0,0001	0,0000
IgG2	PTBB27	0,0009	0,0011	0,0001	0,0000
IgG2	PTBB28	0,0003	0,0002	0,0001	0,0000
IgG4	PTBB18*	0,0353		0,0071	
IgG4	PTBB20	0,6025	0,1710	0,0004	0,0004
IgG4	PTBB21	0,1071	0,1372	0,0059	0,0081
*một giá trị p được báo cáo					

Bảng 46.

mAb (kháng thể đơn dòng)		Có ý nghĩa thống kê			
		IFN-γ		TNF-α	
Lớp kháng thể	tên	Giá trị p trung bình	Độ lệch chuẩn	Giá trị p trung bình	Độ lệch chuẩn
IgG2sigma	PTBB14	0,0001	0,0000	0,0112	0,0157
IgG2sigma	PTBB15	0,0001	0,0000	0,0005	0,0008
IgG2sigma	PTBB16	0,0001	0,0000	0,0012	0,0016
IgG2sigma	PTBB17	0,0001	0,0000	0,0001	0,0000
IgG2sigma	PTBB24	0,0001	0,0001	0,0008	0,0008
IgG2	PTBB27	0,0026	0,0030	0,3406	0,4757
IgG2	PTBB28	0,0001	0,0000	0,1437	0,1229
IgG4	PTBB18	0,0001	#DIV/0!	0,0008	#DIV/0!
IgG4	PTBB20	0,0544	0,0768	0,1754	0,2140
IgG4	PTBB21	0,0174	0,0245	0,2685	0,1103
*một giá trị p được báo cáo					

Ví dụ 17. Các kháng thể kháng PD1 làm tăng biểu hiện TIM-3 trên các khối u

Tác dụng của việc điều trị bằng kháng thể kháng PD1 trong biểu hiện TIM-3 trên các khối u được đánh giá trong mẫu chuột bị ung thư biểu mô tế bào kết tràng CT26 hoặc MC38.

Chuột Balb/c được cấy ghép dưới da $1x10^6$ tế bào khối u ung thư biểu mô tế bào kết tràng CT26. Bảy ngày sau khi cấy ghép tế bào khối u, các khối u được đo và chuột được ngẫu nhiên hóa theo kích cỡ khối u. Điều trị bằng PBS hoặc các kháng thể kháng PD-1 chuột liều lượng 10 mg/kg (dòng RMP1-14, BioXCell) bắt đầu vào ngày 7 sau khi cấy ghép tế bào khối u và được tiếp tục hai tuần một lần trong phần còn lại của nghiên cứu. Để phân tích biểu hiện TIM-3 trên tế bào T, các khối u được thu hoạch vào ngày 22 và được phân ly bằng GentleMACS (Miltenyi). Thực hiện nhuộm để đếm và đo tế bào theo dòng (flow cytometry) với thuốc nhuộm Live/Dead và các dấu ấn cho CD3, CD4, CD8 và TIM-3. Thực hiện đếm và đo tế bào theo dòng (flow cytometry) trên LSR Fortessa (BD). Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm Flow Jo.

Chuột cái C57Bl/6 kiểu dại được cấy ghép dưới da $5x10^5$ tế bào ung thư biểu mô tế bào kết tràng MC-38 được tạo huyền phù trong PBS. Các khối u được đo và chuột được ngẫu nhiên hóa theo kích cỡ khối u (50-100 mm^3). Điều trị bằng PBS hoặc các kháng thể kháng PD-1 chuột liều lượng 10 mg/kg (dòng RMP1-14, BioXCell) bắt đầu sau khi ngẫu

nhiên hóa và được tiếp tục hai tuần một lần trong phần còn lại của nghiên cứu. Để đo mức tế bào T thâm nhiễm khối u, các khối u được thu hoạch và được phân ly bằng GentleMACS (Miltenyi) 12, 15, 19, hoặc 22 ngày sau khi cấy ghép.

Thực hiện nhuộm để đếm và đo tế bào theo dòng (flow cytometry) với thuốc nhuộm Live/Dead và các dấu ấn cho CD45, Thy1, CD3, CD4, CD8, TIM-3, CD137, OX40, GITR, TIGIT. Dữ liệu đếm và đo tế bào theo dòng (flow cytometry) được thu thập trên LSR Fortessa (BD). Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm FlowJo (v9.9.4) và được trực quan hóa bằng GraphPad Prism. Thống kê được tạo bằng GraphPad Prism.

Phân tích biểu hiện của TIM-3 trên các tế bào T CD8+ được phân lập từ các khối u CT26 vào ngày 22 cho thấy sự tăng biểu hiện TIM-3 trong các mẫu được điều trị bằng PD-1 so với điều trị bằng đối chứng PBS. Hình 1A trình bày cường độ huỳnh quang trung bình của biểu hiện TIM-3 trong hai nhóm điều trị.

Biểu hiện TIM-3 cũng tăng trong các khối u MC-38 trong các mẫu được điều trị bằng kháng thể đơn dòng kháng PD-1 so với điều trị bằng đối chứng PBS. Hình 1B trình bày cường độ huỳnh quang trung bình hình học của biểu hiện TIM-3 trong quần thể TIL $CD8^+$. Hình 1C trình bày phần trăm (%) tần suất tương đối của các tế bào $CD8^+$ $TIM\text{-}3^+$ trong tổng số TIL $CD8^+$.

Các dữ liệu này cho thấy rằng TIM-3 đã được tăng biểu hiện trong đáp ứng với điều trị bằng kháng thể kháng PD-1, hỗ trợ sự hợp lý trong nhắm đích TIM-3 ở các đối tượng được điều trị bằng PD-1.

Biểu hiện của CD137, OX40 và GITR cũng được phân tích trên các tế bào T CD8+ thâm nhiễm các khối u MC38 được phân lập từ chuột được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1. Các kết quả này cho thấy cả tần suất và mức (gMFI) của biểu hiện CD137, OX40 và GITR của các thụ thể đồng kích thích họ TNF đều tăng sau khi được ức chế bằng PD-1. Hình 2A và Hình 2B trình bày lần lượt gMFI và tần suất tương đối của biểu hiện của CD137 trên các TIL $CD8^+$. Hình 3A và Hình 3B trình bày lần lượt gMFI và tần suất tương đối của biểu hiện của OX40 trên các TIL $CD8^+$, và Hình 4A và Hình 4B trình bày lần lượt gMFI và biểu hiện tương đối của GITR trên các TIL $CD8^+$.

Các dữ liệu này hỗ trợ sự hợp lý trong việc nhắm đích CD137, OX40 và/hoặc GITR ở các đối tượng được điều trị bằng PD-1.

Ví dụ 18. Hoạt tính của các kháng thể kháng TIM-3 sau khi ức chế PD-1

Hoạt tính của các kháng thể kháng TIM-3 cũng được thử nghiệm sau khi ức chế kháng thể kháng PD-1 trong xét nghiệm CMV. Trong các thí nghiệm này, PBMC từ một đối tượng cho bình thường (dương tính với CMV-sera) được ủ với các tập hợp peptit pp65 và các kháng thể kháng PD-1 trong 5 ngày. Vào ngày 5, lớp bề mặt được thu hoạch và các tế bào được tái kích thích bằng tập hợp peptit pp65 với sự có mặt của các kháng thể kháng TIM-3 hoặc các kháng thể kháng PD-1. Đo các mức IFN-γ trong lớp bề mặt 24 giờ sau. Điều trị bằng các kháng thể kháng TIM-3 sau 5 ngày ức chế kháng thể kháng PD-1 dẫn đến mức tăng đáng kể IFN-γ. Hiệu quả này là đáng kể (p=0,0183) so với việc tiếp tục điều trị bằng các kháng thể kháng PD-1. Trong thí nghiệm, kháng thể kháng TIM-3 TM3B403 và kháng thể kháng PD-1 PD1B244 được sử dụng. Hình 5 trình bày mức IFN-γ được tăng trong xét nghiệm CMV, trong đó các PBMC được điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3 TM3B105 sau 5 ngày điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 PD1B244. Các giá trị thể hiện giá trị trung bình của sáu bản mẫu sinh học được sử dụng trong từng điều kiện

Ví dụ 19. Ánh xạ epitope của các kháng thể kháng TIM-3

Thực hiện sắc khí khối trao đổi hyđro/đetơri dung dịch (HDX-MS) để nhận diện các epitope liên kết của TMB403 và TMB291. Để thực hiện thí nghiệm, VH và VL của TM3B403 và TM3B291 được tách dòng thành các Fab IgG1 có gắn nhãn hexahistiđin ở đầu C. Các Fab được tạo từ chuyển nhiễm tạm thời các tế bào expi HEK293 trong các bình đựng huyền phù lắc. Hỗn hợp Fc IgG1 TIM-3, Ser22-Arg200 (mã truy cập Q8TDQ0), được sản xuất trong dòng tế bào u tủy chuột (dẫn xuất từ NS0) từ R&D Systems (Mã catalog 2365-TM) được sử dụng.

Để trao đổi H/D, các quy trình được sử dụng để phân tích sự nhiễu loạn Fab tương tự với các quy trình được mô tả trước đó (Hamuro *và cộng sự,* Biomolecular Techniques (Kỹ thuật phân tử sinh học) 14: 171-182, 2003; Horn *và cộng sự,* Biochemistry (Hóa sinh) 45: 8488-8498, 2006) với một số cải biến. Mô tả ngắn gọn, protein dung hợp TIM-3/Fc người được khử glycosyl hóa hoặc hỗn hợp TIM-3-Fc người thêm Fab được khử glycosyl hóa được ủ với dung dịch đệm gắn nhãn đetơri oxit ở 0°C trong các khoảng thời gian lên đến 2 giờ. Sự trao đổi đetơri bị dập tắt bằng cách thêm guaniđin hyđroclorua và mẫu bị dập tắt được cho thủy phân pepsin trên cột và phân tích LC-MS. Khối phổ được ghi lại chỉ trong chế độ MS. Để tính toán sự hợp nhất đetơri, khối phổ của peptit đã cho được kết hợp trên toàn bộ đỉnh sắc ký ion tách chiết và m/z trung bình có trọng số được tính toán. Mức tăng của khối từ khối

peptit tự nhiên (0 phút) cho đến khối trung bình có trọng số tương ứng với mức hợp nhất đetơri. Khoảng 98,4% protein có thể được ánh xạ đến các peptit đặc hiệu.

Các mức đơteri tại các peptit xác định được giám sát từ sự chuyển khối trên LC-MS (Sắc ký lỏng ghép khối phổ). Các đường cong tạo thành đeteri được chọn thể hiện sự chênh lệch đáng kể giữa các mức và/hoặc các đường dốc đetơri trong thời gian trao đổi của các peptit được tạo đồ thị. Protein dung hợp TIM-3/Fc người được khử glycosyl hóa cho thấy mức giảm đáng kể trong hấp thu đetơri sau khi liên kết với TM3B403 tại các trình tự $_{32}$WGKGACPVFECGNVVL$_{47}$, (SỐ ID TRÌNH TỰ: 261) và sau khi liên kết với TM3B291 tại các trình tự $_{90}$RIQIPGIMNDEKF$_{102}$.(SỐ ID TRÌNH TỰ: 262). Các vùng có mức giảm đáng kể trong hấp thu đetơri sau khi liên kết với các Fab này do đó có thể được coi là các epitope chính của các kháng thể đơn dòng.

Đoạn $_{50}$DERDVNY$_{56}$ (SỐ ID TRÌNH TỰ: 263) cho thấy mức giảm ít nhất trong trao đổi đetơri sau khi liên kết với TM3B403 hoặc TM3B291. Vùng này có thể được coi là epitope tiềm năng cho cả hai kháng thể.

Các epitope liên kết chính của TM3B403 hoặc TM3B291 là khác. Tuy nhiên, chúng có thể cùng chung vùng bảo vệ ít nhất, $_{50}$DERDVNY$_{56}$, (SỐ ID TRÌNH TỰ: 263) dựa trên các kết quả ánh xạ HDX. Để giúp đánh giá xem vùng này có đóng góp vào vùng epitope liên kết chung cho cả hai phân tử Fab hay không, thực hiện xét nghiệm ELISA cạnh tranh. Protein TIM-3/Fc người tái tổ hợp được phủ trực tiếp trên các đĩa mà sau đó được phong bế lại và được rửa. Hỗn hợp Fab TM3B291 được gắn nhãn ruteni (Ru) được ủ trước với TM3B105 hoặc TM3B291 không gắn nhãn ở các nồng độ khác nhau. Các đĩa được ủ, được rửa và dung dịch đệm đọc MSD T được phân tán vào từng lỗ sau đó đọc bằng SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD).

Phân tích cạnh tranh minh chứng rằng TM3B403 cạnh tranh với TM3B291 để liên kết với TIM-3. Kết quả này biểu thị rằng vùng được bảo vệ ít nhất, DERDVNY (SỐ ID TRÌNH TỰ: 263) là một phần của epitope cho cả hai kháng thể hoặc các kháng thể có thể ức chế trong không gian liên kết của nhau nhờ khoảng cách gần với các epitope của chúng.

Ví dụ 20. Ức chế TIM-3 làm tăng biểu hiện của TIGIT trên các TIL CD8$^+$

Tác dụng của việc điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3 trong biểu hiện của TIGIT trên các khối u được đánh giá trong các mẫu chuột bị ung thư biểu mô tế bào kết tràng CT26

và MC38. Các nghiên cứu được tiến hành như được mô tả trong Ví dụ 17 trừ việc sử dụng kháng thể kháng TIM-3 liều lượng 10 mg/ml RMT3-23 (Bioxcell).

Biểu hiện của TIGIT trên các TIL $CD8^+$ (Hình 19A, Hình 20A) và tần suất tương đối của các TIL $CD8^+$ (Hình 19B, Hình 20B) được đánh giá trong cả hai mẫu mang khối u CT26 (Hình 19A, Hình 19B) và MC38 (Hình 20A, Hình 20B) sau khi ức chế TIM-3.

Ví dụ 21. Biểu hiện TIM-3 tăng sau khi ức chế PD-1 ngoài cơ thể sống trong PBMC của bệnh nhân bị u hắc tố ác tính.

Các PBMC từ các bệnh nhân u hắc tố ác tính không điều trị được kích thích bằng các tập hợp peptit kháng nguyên u hắc tố ác tính (NY-ESO, gp100, MART-1) khi có các kháng thể ức chế chức năng kháng PD-1 hoặc kháng TIM-3. Biểu hiện của TIM-3 được đánh giá trên các tế bào được tái kích thích bằng peptit vào ngày 6. Các kết quả cho thấy có sự gia tăng đáng kể tần suất của các tế bào T CD8+ TIM-3+ ở các mẫu được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 so với PBMC được xử lý bằng TIM-3 hoặc các đối chứng (Hình 21).

Vào ngày 0, các PBMC đông lạnh từ các bệnh nhân u hắc tố ác tính không điều trị được rã đông nhanh chóng trong bể điều nhiệt 37°C. Các tế bào được rã đông và được đếm trong môi trường RPMI hoàn chỉnh (RPMI + FBS 10% + natri pyruvat 1% + NEAA 1% + pen/strep 1%). Các tế bào được cho vào đĩa với lượng 200.000 tế bào/lỗ trong lỗ đáy chữ U có 96 lỗ với sự có mặt hoặc không có mặt của các kháng thể ức chế chức năng kháng PD-1 hoặc TIM-3 (lần lượt là PD1B244 và TM3B403) và 1 µg/mL tập hợp peptit kháng nguyên u hắc tố ác tính (NY-ESO, gp100, MART-1) trong 6 ngày ở 37C. Các tế bào được tái kích thích bằng tập hợp peptit ở ngày 6 và được phân tích bằng kỹ thuật đếm và đo tế bào theo dòng về biểu hiện của PD-1 và TIM-3 cũng như sự hoạt hóa tế bào T và các dấu ấn tăng sinh.

Ví dụ 22. Các kháng thể kháng TIM-3 làm tăng tần suất của các tế bào NK được hoạt hóa trong các PBMC được kích thích bằng IL-2

Các tác dụng của kháng thể kháng TIM-3 TM3B403 đối với tần suất của các tế bào NK được hoạt hóa được xác định trong các xét nghiệm trong đó các PBMC người được kích thích bằng IL-2 (20 U). Tần suất của CD69 và CD25, các dấu ấn hoạt hóa tế bào NK được đánh giá bằng kỹ thuật đếm và đo tế bào theo dòng 48 giờ sau khi điều trị bằng kháng thể đơn dòng với các nồng độ trong khoảng nhất định. TM3B403 làm tăng tần suất của các tế bào NK được hoạt

hóa trong đó sự hoạt hóa được đánh giá theo phần trăm các tế bào dương tính với CD69 (Hình 22A) hoặc phần trăm của các tế bào dương tính với CD25 (Hình 22B).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể đối kháng được phân lập hoặc phần gắn kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với PD-1, bao gồm vùng xác định bổ sung chuỗi nặng 1 (HCDR1), HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14 và 17, và vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ 1 (LCDR1), LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 23, 26 và 32.

2. Kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 1, bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 48 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 56.

3. Kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể là kháng thể người hoặc kháng thể được nhân hóa.

4. Kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 3, trong đó kháng thể là:

a) lớp kháng thể (isotype) IgG1, tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười thay thế trong vùng Fc;

b) lớp kháng thể IgG2, tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười thay thế trong vùng Fc;

c) lớp kháng thể IgG3, tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười thay thế trong vùng Fc;

d) lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười thay thế trong vùng Fc;

e) lớp kháng thể IgG1 bao gồm các thay thế L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S và P331S;

f) lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331S;

g) lớp kháng thể IgG4 bao gồm các thay thế F234A, L235A, G237A, P238S và Q268A;

h) lớp kháng thể IgG1 bao gồm các thay thế L234A, L235A hoặc L234A và L235A;

i) lớp kháng thể IgG4 bao gồm các thay thế F234A, L235A hoặc F234A và L235A;

j) lớp kháng thể IgG2 bao gồm thay thế V234A;

k) lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P; hoặc

l) lớp kháng thể IgG4 bao gồm S228P, F234A và L235A, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

5. Kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 2, bao gồm chuỗi nặng (HC) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 72 và chuỗi nhẹ (LC) có SỐ ID TRÌNH TỰ: 73.

6. Kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 2, trong đó kháng thể là kháng thể đặc hiệu đôi, tùy chọn liên kết với PD-L1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 5), PD-L2 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 8), LAG-3 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 293), TIM-3 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 138), CEACAM-1 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 296), CEACAM-5 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 307), OX-40 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 279), GITR (SỐ ID TRÌNH TỰ: 271), CD27 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 280), VISTA (SỐ ID TRÌNH TỰ: 286), CD137 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 281), TIGIT (SỐ ID TRÌNH TỰ: 301), hoặc CTLA-4 (SỐ ID TRÌNH TỰ: 292).

7. Dược phẩm bao gồm kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 2 và chất mang dược dụng.

8. Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó, bao gồm:

a) HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 66, 67, 68, 69, 70 và 71;

b) VH có SỐ ID TRÌNH TỰ: 64 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ: 65; và/hoặc

c) HC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 74 và LC có SỐ ID TRÌNH TỰ: 75.

9. Dược phẩm bao gồm kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 8 và chất mang dược dụng.

10. Bộ kit bao gồm kháng thể theo điểm 2.

11. Kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 6, trong đó kháng thể đặc hiệu đôi bao gồm miền thứ nhất liên kết đặc hiệu với PD-1 và miền thứ hai liên kết đặc hiệu với TIM-3.

12. Kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 11, trong đó:

a) miền thứ nhất bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 26 và 32, hoặc các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 66, 67, 68, 69, 70 và 71; và

b) miền thứ hai bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 97, 105, 115, 124, 133 và 143; hoặc các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 91, 99, 108, 118, 127 và 136.

13. Kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 12, trong đó kháng thể đặc hiệu đôi liên kết với TIM-3 trong các đơn phân TIM-3 từ 32 đến 47 (WGKGACPVFECGNVVL) (SỐ ID TRÌNH TỰ 261), tùy chọn còn liên kết trong các đơn phân TIM-3 từ 50 đến 56 (DERDVNY) (SỐ ID TRÌNH TỰ 262).

14. Kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 13, trong đó:

a. miền thứ nhất bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 26 và 32, và miền thứ hai bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 91, 99, 108, 118, 127 và 136;

b. miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ 56, và miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 146 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ 156;

c. kháng thể bao gồm chuỗi nặng thứ nhất (HC1), chuỗi nhẹ thứ nhất (LC1), chuỗi nặng thứ hai (HC2) và chuỗi nhẹ thứ hai (LC2) có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 186, 188, 191 và 194;

d. kháng thể bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 186, 188, 248 và 194;

e. kháng thể bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 241, 188, 245 và 194; và/hoặc

f. kháng thể bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 243, 188, 246 và 194.

15. Kháng thể hoặc hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 12, trong đó kháng thể đặc hiệu đôi liên kết với TIM-3 trong các đơn phân TIM-3 từ 90 đến 102 (RIQIPGIMNDEKF) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 263), tùy chọn còn liên kết trong các đơn phân TIM-3 từ 50 đến 56 (DERDVNY) (SỐ ID TRÌNH TỰ: 262).

16. Kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 15, trong đó:

a. miền thứ nhất bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 10, 14, 17, 23, 26 và 32, và miền thứ hai bao gồm HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 97, 105, 115, 124, 133 và 143;

b. miền thứ nhất bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 48 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ 56, và miền thứ hai bao gồm VH có SỐ ID TRÌNH TỰ 172 và VL có SỐ ID TRÌNH TỰ 173;

c. kháng thể bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 186, 188, 192 và 195;

d. kháng thể bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 241, 188, 244 và 195; và/hoặc

e. kháng thể bao gồm HC1, LC1, HC2 và LC2 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 243, 188, 247 và 195.

17. Kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 11, trong đó kháng thể đặc hiệu kép là:

a. lớp kháng thể IgG1, tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười thay thế trong vùng Fc;

b. lớp kháng thể IgG2, tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười thay thế trong vùng Fc;

c. lớp kháng thể IgG3, tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười thay thế trong vùng Fc;

d. lớp kháng thể IgG4, tùy chọn bao gồm một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười thay thế trong vùng Fc;

e. lớp kháng thể IgG1 bao gồm các thay thế L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S và P331 S;

f. lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S và P331 S;

g. lớp kháng thể IgG4 bao gồm các thay thế F234A, L235A, G237A, P238S và Q268A;

h. lớp kháng thể IgG1 bao gồm các thay thế L234A, L235A hoặc L234A và L235A;

i. lớp kháng thể IgG4 bao gồm các thay thế F234A, L235A hoặc F234A và L235A;

j. lớp kháng thể IgG2 bao gồm thay thế V234A;

k. lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P;

l. lớp kháng thể IgG4 bao gồm các thay thế S228P, F234A và L235A;

m. lớp kháng thể IgG2 bao gồm các thay thế F405L và R409K; hoặc

n. lớp kháng thể IgG1 bao gồm các thay thế F405L và K409R, trong đó việc đánh số đơn phân tuân thủ theo chỉ mục EU.

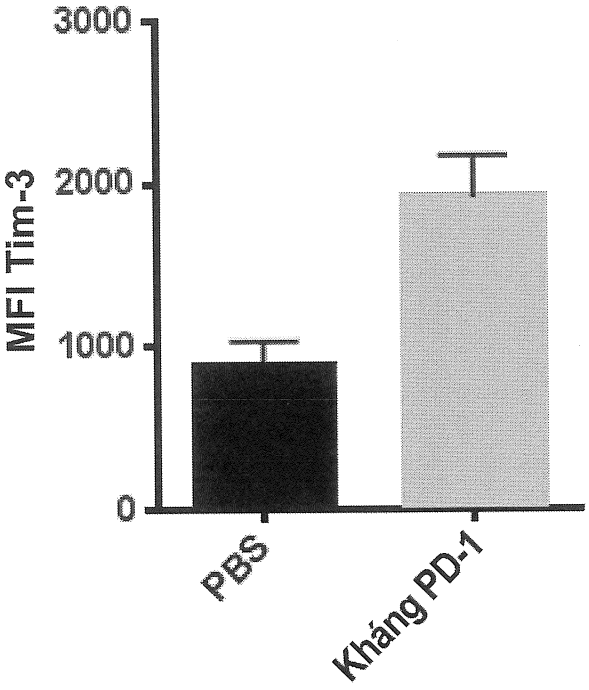
18. Dược phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu đôi theo điểm 12 và chất mang dược dụng.

19. Kháng thể đối kháng được phân lập liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc phần gắn kháng nguyên của nó, bao gồm vùng HCDR1, HCDR2 và HCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 11, 15 và 18, và LCDR1, LCDR2 và LCDR3 có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 20, 30 và 32.

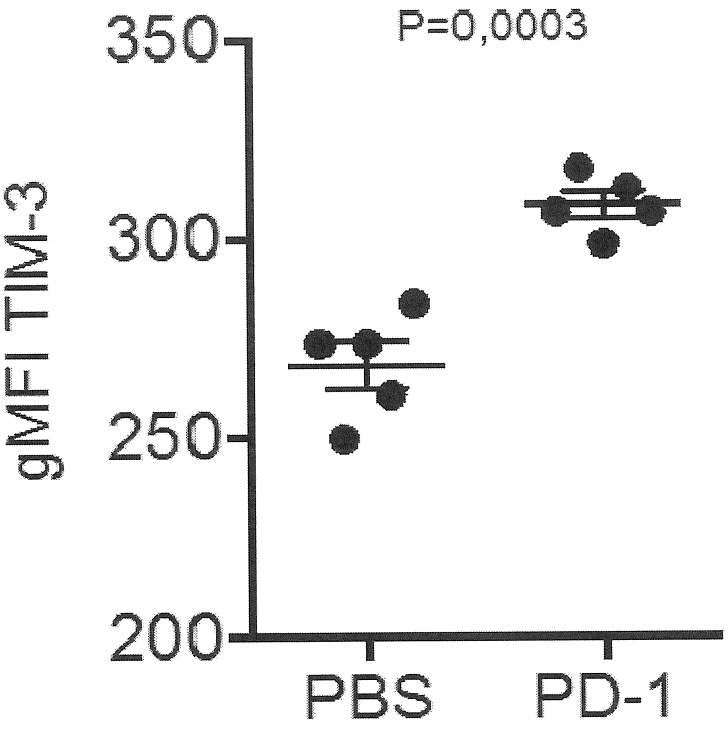
20. Kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 19, bao gồm VH và VL có các SỐ ID TRÌNH TỰ lần lượt là 45 và 60.

21. Kháng thể hoặc phần gắn kháng nguyên của nó theo điểm 20, trong đó kháng thể là lớp kháng thể IgG4 bao gồm thay thế S228P.

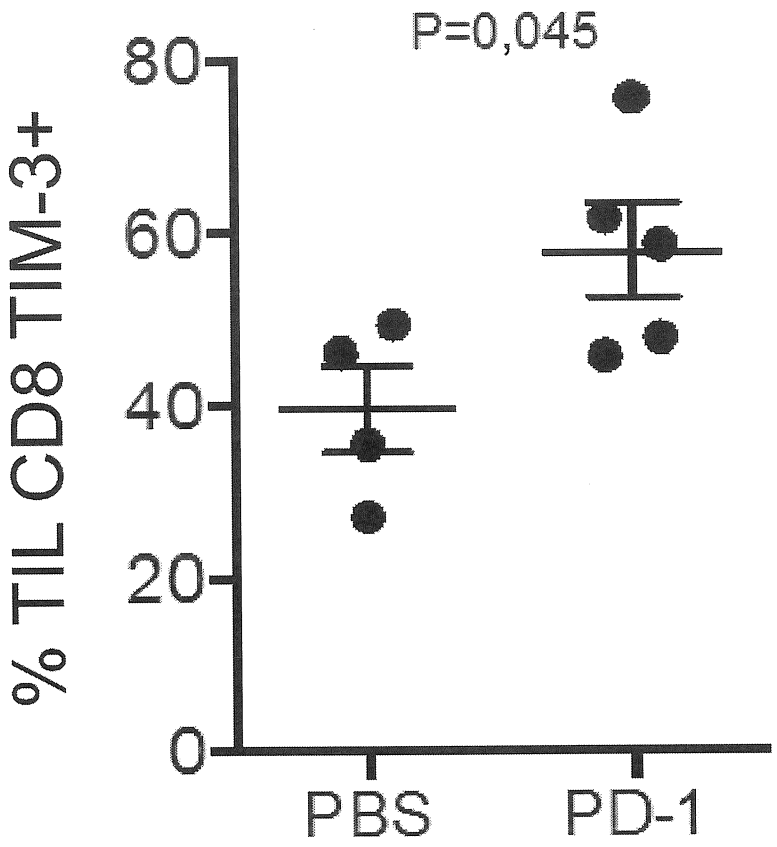
Hình 1A.



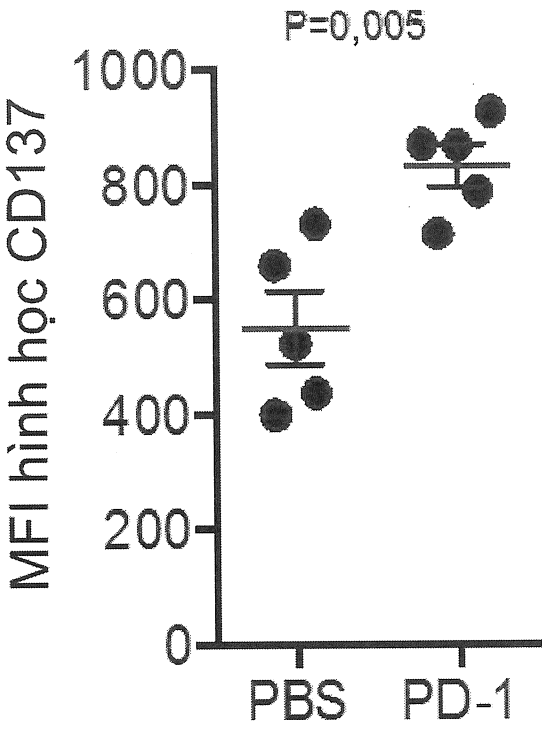
Hình 1B.



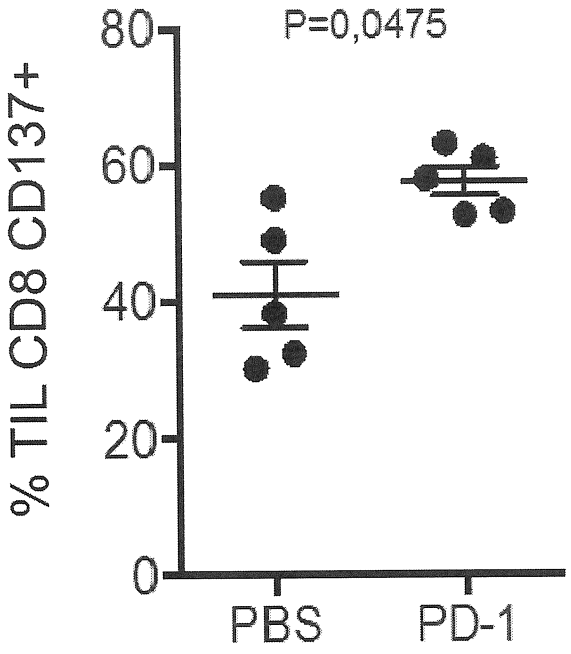
Hình 1C.



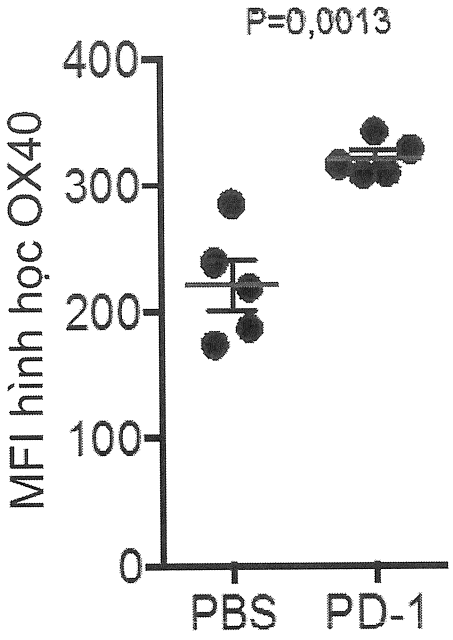
Hình 2A.



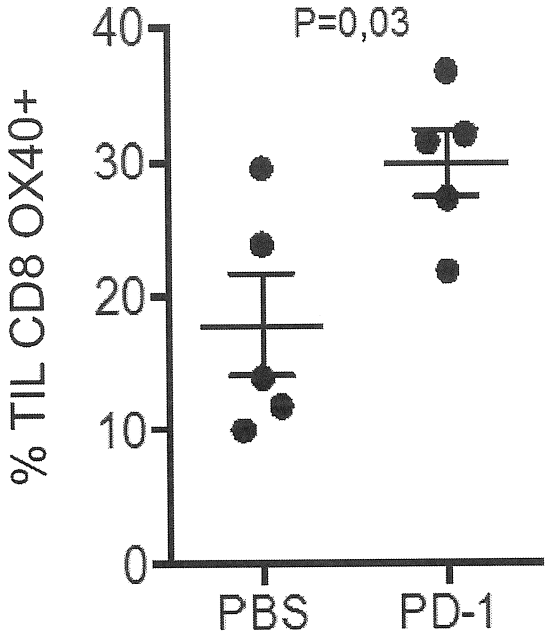
Hình 2B.



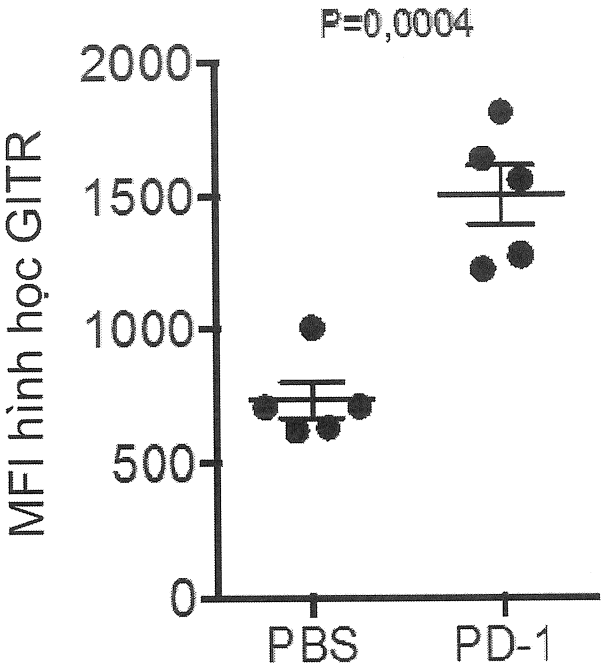
Hình 3A.



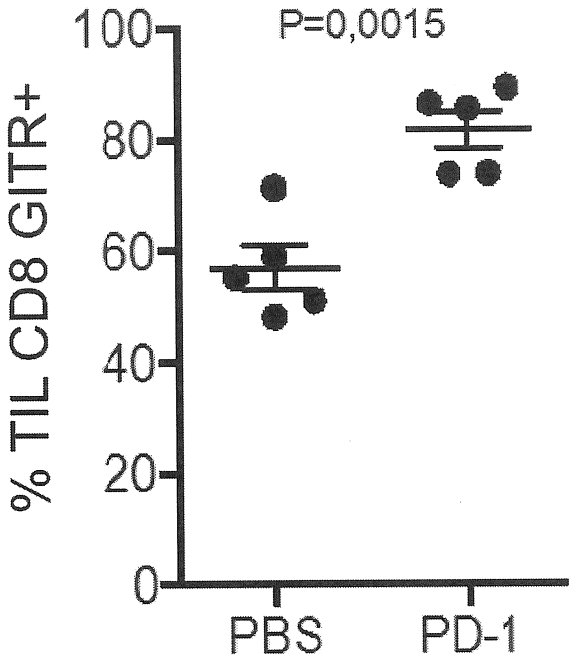
Hình 3B.



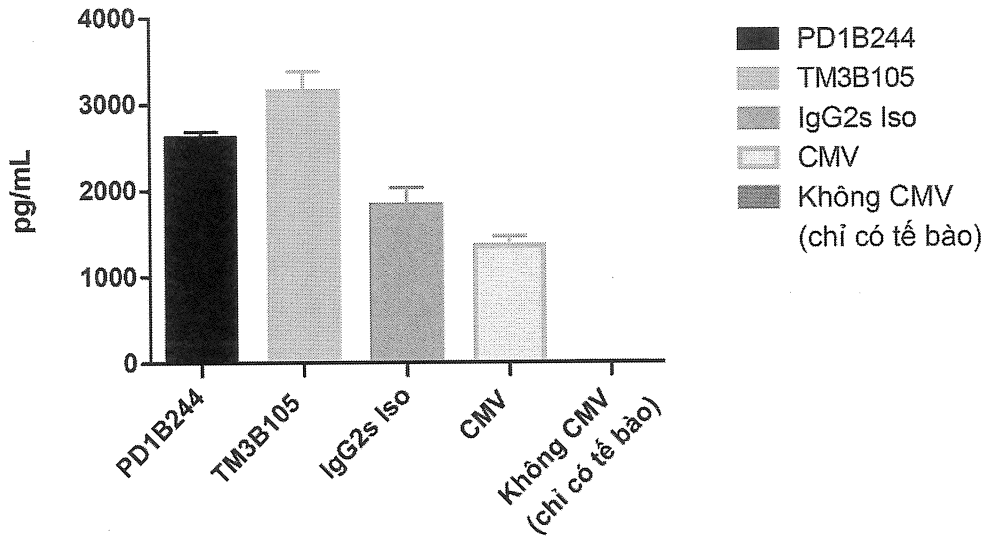
Hình 4A.



Hình 4B.



Hình 5.


4000
3000
2000
1000
0
pg/mL
PD1B244
TM3B105
IgG2s Iso
CMV
Không CMV
(chỉ có tế bào)
PD1B244
TM3B105
IgG2s Iso
CMV
Không CMV
(chỉ có tế bào)

Hình 6.

Kháng thể	HCDR1					
	Trình tự					SỐ ID TRÌNH TỰ:
PD1B114	S	Y	A	I	S	10
PD1B149	S	Y	A	I	S	10
PD1B160	S	Y	A	I	S	10
PD1B162	S	Y	A	I	S	10
PD1B164	S	Y	A	I	S	10
PD1B11	S	Y	A	I	S	10
PD1B183	S	Y	A	I	S	10
PD1B184	S	Y	A	I	S	10
PD1B185	S	Y	A	I	S	10
PD1B187	S	Y	A	I	S	10
PD1B71	S	Y	A	I	S	10
PD1B177	D	Y	V	I	S	11
PD1B70	S	Y	A	I	S	10
PD1B175	S	Y	V	I	H	12
PD1B194	S	Y	A	I	S	10
PD1B195	S	Y	A	I	S	10
PD1B196	S	Y	A	I	S	10
PD1B197	S	Y	V	I	H	12
PD1B198	S	Y	V	I	H	12
PD1B199	D	Y	V	I	S	11
PD1B200	D	Y	V	I	S	11
PD1B201	D	Y	V	I	S	11
Genus HCDR1	X_1	Y	X_2	I	X_3	82

Trình tự genus HCDR1 của kháng thể đơn dòng PD-1

$X_1YX_2IX_3$ (SỐ ID TRÌNH TỰ: 82),

trong đó

X_1 là S hoặc D;

X_2 là V hoặc A; và

X_3 là H hoặc S;

Hình 7.

Kháng thể	HCDR2																	
	Trình tự																	SỐ ID TRÌNH TỰ:
PD1B114	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B149	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B160	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B162	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B164	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B11	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B183	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B184	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B185	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B187	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B71	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B177	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B70	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B175	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B194	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B195	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B196	G	I	I	P	I	F	D	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	14
PD1B197	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B198	G	I	I	P	I	F	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	13
PD1B199	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B200	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
PD1B201	G	I	I	P	I	Y	G	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	15
Genus HCDR2	G	I	I	P	I	X_4	X_5	T	A	N	Y	A	Q	K	F	Q	G	83

Trình tự genus HCDR2 của kháng thể đơn dòng PD-1

GIIPIX_4X_5TANYAQKFQG (SỐ ID TRÌNH TỰ: 83),

trong đó

X_4 là Y hoặc F; và

X_5 là G hoặc D;

Hình 8.

Kháng thể	HCDR3														
	Trình tự														SỐ ID TRÌNH TỰ:
PD1B114	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B149	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B160	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B162	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B164	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	N	L	D	Y	16
PD1B11	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B183	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B184	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B185	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B187	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B194	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B195	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
PD1B196	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	S	L	D	Y	17
Genus HCDR3 1	P	G	L	A	A	A	Y	D	T	G	X_6	L	D	Y	84

Genus HCDR3 1 của kháng thể đơn dòng PD-1

PGLAAAYDTGX_6LDY (SỐ ID TRÌNH TỰ: 84),

trong đó

X_6 là N hoặc S.

Hình 9.

Kháng thể	HCDR3											
	Trình tự											SỐ ID TRÌNH TỰ:
PD1B71	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18
PD1B177	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18
PD1B70	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y	19
PD1B175	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y	19
PD1B197	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y	19
PD1B198	G	Y	V	R	A	T	G	M	L	D	Y	19
PD1B199	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18
PD1B200	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18
PD1B201	G	T	L	D	R	T	G	H	L	D	Y	18
Genus HCDR3 2	G	X_7	X_8	X_9	X_{10}	T	G	X_{11}	L	D	Y	85

Genus HCDR3 2 của kháng thể đơn dòng PD-1

$GX_7X_8X_9X_{10}TGX_{11}LDY$ (SỐ ID TRÌNH TỰ; 85),

trong đó

X_7 là T hoặc Y;

X_8 là L hoặc V;

X_9 là D hoặc P;

X_{10} là R hoặc A; và

X_{11} là H hoặc M.

Hình 10.

Kháng thể	LCDR1											
	Trình tự											SỐ ID TRÌNH TỰ:
PD1B114	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B149	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B160	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B162	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B164	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B11	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B183	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B184	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B185	R	A	S	Q	S	V	R	N	Y	L	A	21
PD1B187	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B71	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B177	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B70	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B175	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B194	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B195	R	A	S	Q	S	V	D	S	Y	L	A	22
PD1B196	R	A	S	Q	S	V	R	S	Y	L	A	23
PD1B197	R	A	S	Q	S	V	S	N	Y	L	A	24
PD1B198	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B199	R	A	S	Q	S	V	S	S	Y	L	A	20
PD1B200	R	A	S	Q	S	V	D	N	Y	L	A	25
PD1B201	R	A	S	Q	S	V	S	N	Y	L	A	24
Genus LCDR1	R	A	S	Q	S	V	X_{12}	X_{13}	Y	L	A	86

Genus LCDR1 của kháng thể đơn dòng PD-1

RASQSV$X_{12}X_{13}$YLA (SỐ ID TRÌNH TỰ: 86),

trong đó

X_{12} là S, R hoặc D; và

X_{13} là S hoặc N.

Hình 11.

Kháng thể	LCDR2							
	Trình tự							SỐ ID TRÌNH TỰ:
PD1B114	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B149	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B160	D	A	S	D	R	A	T	27
PD1B162	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B164	D	A	S	Y	R	A	T	28
PD1B11	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B183	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B184	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B185	D	A	S	D	R	A	T	27
PD1B187	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B71	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B177	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B70	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B175	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B194	D	A	S	Y	R	A	T	28
PD1B195	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B196	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B197	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B198	D	A	S	S	R	A	T	29
PD1B199	D	A	S	T	R	A	T	30
PD1B200	D	A	S	N	R	A	T	26
PD1B201	D	A	S	N	R	A	T	26
Genus LCDR1	D	A	S	X_{14}	R	A	T	87

Genus LCDR2 của kháng thể đơn dòng PD-1

$DASX_{14}RAT$ (SỐ ID TRÌNH TỰ: 87),

trong đó

X_{14} là N, D, Y, S hoặc T;

Hình 12.

Kháng thể	LCDR3									
	Trình tự									SỐ ID TRÌNH TỰ:
PD1B114	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B149	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B160	Q	Q	R	G	N	W	P	L	T	33
PD1B162	Q	Q	R	E	Y	W	P	L	T	34
PD1B164	Q	Q	R	D	Y	W	P	L	T	35
PD1B11	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B183	Q	Q	R	G	Y	W	P	L	T	36
PD1B184	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B185	Q	Q	R	W	N	W	P	L	T	37
PD1B187	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B71	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B177	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B70	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B175	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T	31
PD1B194	Q	Q	R	D	Y	W	P	L	T	35
PD1B195	Q	Q	R	E	Y	W	P	L	T	34
PD1B196	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B197	Q	Q	R	A	Y	W	P	L	T	38
PD1B198	Q	Q	R	A	E	W	P	L	T	39
PD1B199	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
PD1B200	Q	Q	R	S	A	W	P	L	T	40
PD1B201	Q	Q	R	N	Y	W	P	L	T	32
Genus LCDR1	Q	Q	R	X_{15}	X_{16}	W	P	L	T	88

Genus LCDR3 của kháng thể đơn dòng PD-1:

$QQRX_{15}X_{16}WPLT$ (SỐ ID TRÌNH TỰ: 88),

trong đó

X_{15} là S, N, G, E, D, W, E hoặc A; và

X_{16} là N, Y, E hoặc A.

Hình 13.

Tên mAb (kháng thể đơn dòng)	HCDR1					
	Trình tự					SỐ ID TRÌNH TỰ:
TM3B103	N	Y	W	M	S	90
TM3B105	S	Y	A	M	S	91
TM3B109	S	Y	A	M	S	91
TM3B108	G	Y	W	M	H	92
TM3B113	D	Y	W	M	S	93
Genus HCDR1	X_{17}	Y	X_{18}	M	X_{19}	164

Genus HCDR1 của kháng thể đơn dòng TIM:

$X_{17}YX_{18}MX_{19}$ (SỐ ID TRÌNH TỰ: 164),

Trong đó

X_{17} là N, S, G hoặc D;

X_{18} là W hoặc A; và

X_{19} là S hoặc H.

Hình 14.

mAb (kháng thể đơn dòng)	HCDR2																
	Trình tự																SỐ ID TRÌNH TỰ:
TM3B103	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B105	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B109	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	99
TM3B108	A	I	S	Y	S	G	S	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K	G	100
TM3B113	V	I	K	Y	S	G	G	S	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	101
Genus HCDR2	X_{20}	I	X_{21}	X_{22}	S	G	G	S	X_{23}	Y	Y	A	D	S	V	K	G	165

Genus HCDR2 của kháng thể đơn dòng TIM-3

$X_{20}IX_{21}X_{22}SGGSX_{23}YYADSVKG$ (SỐ ID TRÌNH TỰ: 165),

trong đó

X_{20} là A hoặc V;

X_{21} là S hoặc K;

X_{22} là G hoặc Y; và

X_{23} là T hoặc K.

Hình 15.

mAb (kháng thể đơn dòng)	HCDR3										
	Trình tự										SỐ ID TRÌNH TỰ:
TM3B103	D	H	W	D	P	N	F	L	D	Y	107
TM3B105	S	P	-	-	Y	A	P	L	D	Y	108
TM3B109	N	E	E	P	D	D	R	L	D	Y	109
TM3B108	G	T	N				W	L	D	Y	110
TM3B113	E	L	E			G	V	F	D	Y	111
Genus HCDR3	X_{24}	X_{25}	X_{26}	X_{27}	X_{28}	X_{29}	X_{30}	X_{31}	D	Y	166

$X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$DY (SỐ ID TRÌNH TỰ: 166),

trong đó

X_{24} là D, S, N, G hoặc E;

X_{25} là H, P, E, T hoặc L;

X_{26} là W, E, N hoặc bị mất;

X_{27} là D, P hoặc bị mất;

X_{28} là P, Y, D hoặc bị mất;

X_{29} là N, A, D, G hoặc bị mất;

X_{30} là F, P, R, W hoặc V; và

X_{31} là L hoặc F.

Hình 16.

mAb (kháng thể đơn dòng)	LCDR1																
	Trình tự																SỐ ID TRÌNH TỰ:
TM3B103	R	A	S	Q	S	V	S	S	-					S	Y	L	A	117
TM3B105	R	A	S	Q	S	V	N	-						D	Y	L	A	118
TM3B109	K	S	S	Q	S	V	L	A	S	S	N	N	K	N	Y	L	A	119
TM3B108	R	A	S	Q	S	V	S	S						S	Y	L	A	117
TM3B113	R	A	S	Q	S	V	S	N						S	T	L	A	120
Genus LCDR1	X_{32}	X_{33}	S	Q	S	V	X_{34}	X_{35}	X_{36}	X_{37}	X_{38}	X_{39}	X_{40}	X_{41}	X_{42}	L	A	167

$X_{32}X_{33}SQSVX_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}LA$(SỐ ID TRÌNH TỰ: 167),

trong đó

X_{32} là R hoặc K;

X_{33} là A hoặc S;

X_{34} là S, N hoặc L;

X_{35} là S, A, N hoặc bị làm mất;

X_{36} là S hoặc bị làm mất;

X_{37} là S hoặc bị làm mất;

X_{38} là N hoặc bị làm mất;

X_{39} là N hoặc bị làm mất;

X_{40} là K hoặc bị làm mất;

X_{41} là S, D hoặc N; và

X_{42} là Y hoặc T.

Hình 17.

mAb (kháng thể đơn dòng)	LCDR2							
	Trình tự							SỐ ID TRÌNH TỰ:
TM3B103	G	A	S	S	R	A	T	126
TM3B105	D	A	S	N	R	A	T	127
TM3B109	W	A	S	T	R	E	S	128
TM3B108	G	A	S	S	R	A	T	126
TM3B113	T	A	S	S	R	A	T	129
Genus LCDR2	X_{43}	A	S	X_{44}	R	X_{45}	X_{46}	168

Genus LCDR2 của kháng thể đơn dòng TIM-3

$X_{43}ASX_{44}RX_{45}X_{46}$ (SỐ ID TRÌNH TỰ: 168),

trong đó

X_{43} là G, D, W hoặc T;

X_{44} là S, N hoặc T;

X_{45} là A hoặc E; và

X_{46} là T hoặc S.

Hình 18.

mAb (kháng thể đơn dòng)	LCDR3									
	Trình tự									SỐ ID TRÌNH TỰ:
TM3B103	Q	Q	Y	G	S	S	P	L	T	135
TM3B105	Q	Q	G	G	H	A	P	I	T	136
TM3B109	Q	Q	Y	Y	S	T	P	L	T	137
TM3B108	Q	Q	Y	G	S	S	P	L	T	138
TM3B113	Q	Q	S	Y	T	S	P	W	T	139
Genus LCDR3	Q	Q	X_{47}	X_{48}	X_{49}	X_{50}	P	X_{51}	T	169

$QQX_{47}X_{48}X_{49}X_{50}PX_{51}T$ (SỐ ID TRÌNH TỰ: 169),

trong đó

X_{47} là Y, G hoặc S;

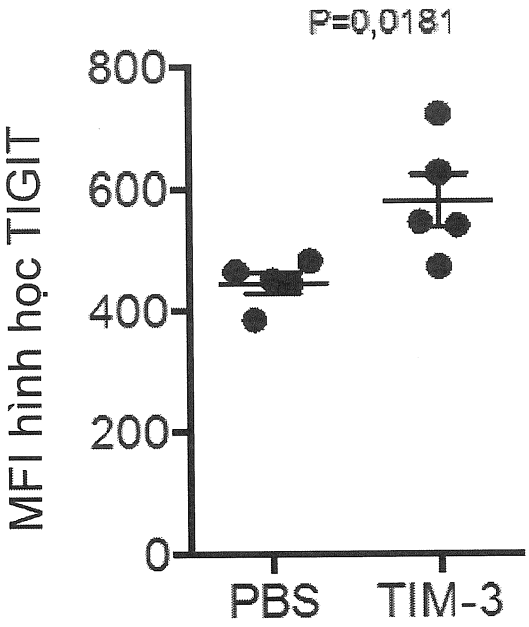
X_{48} là G hoặc Y;

X_{49} là S, H hoặc T;

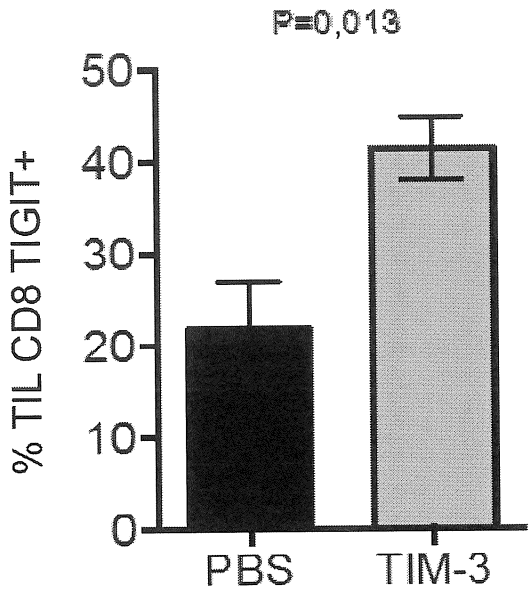
X_{50} là S, A hoặc T; và

X_{51} là L, I hoặc W.

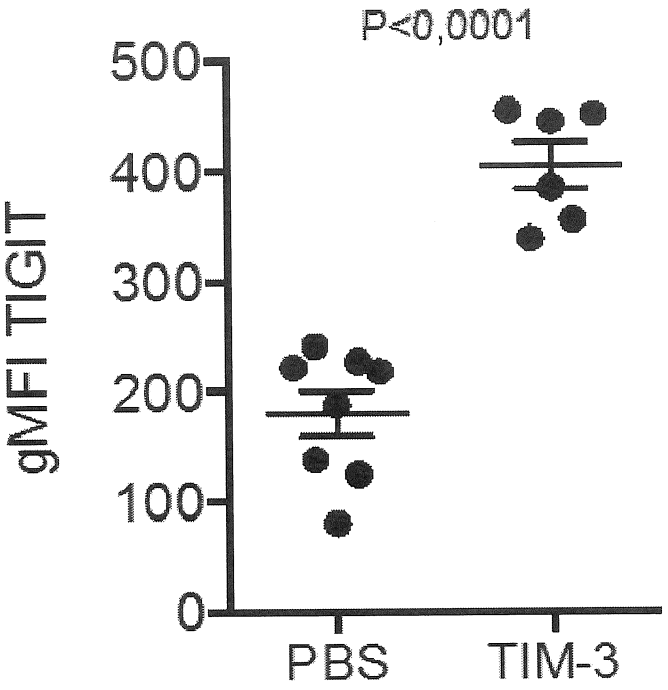
Hình 19A.



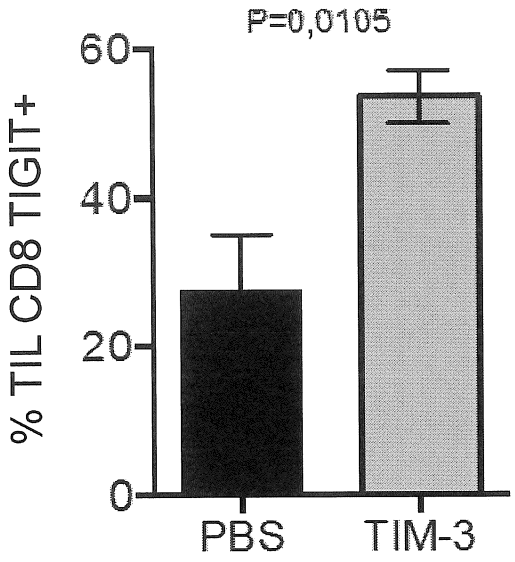
Hình 19B.



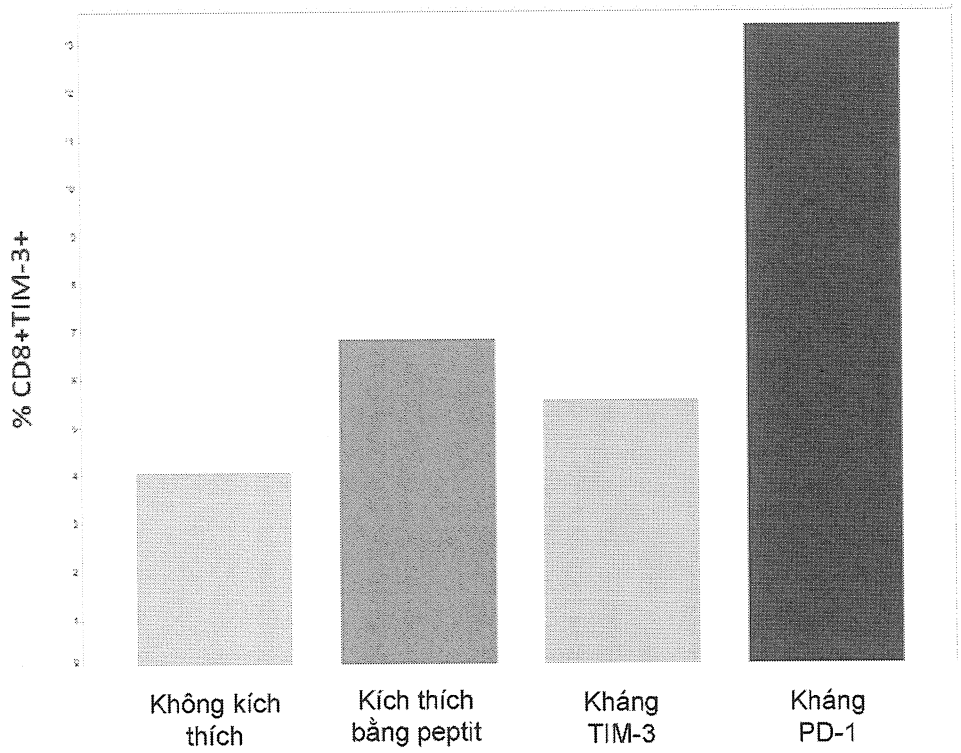
Hình 20A.



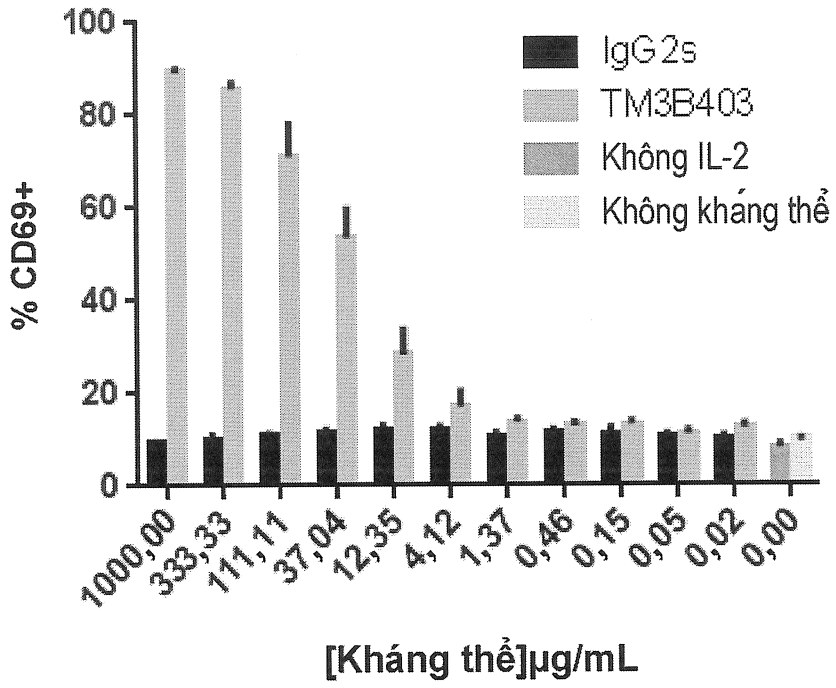
Hình 20B.



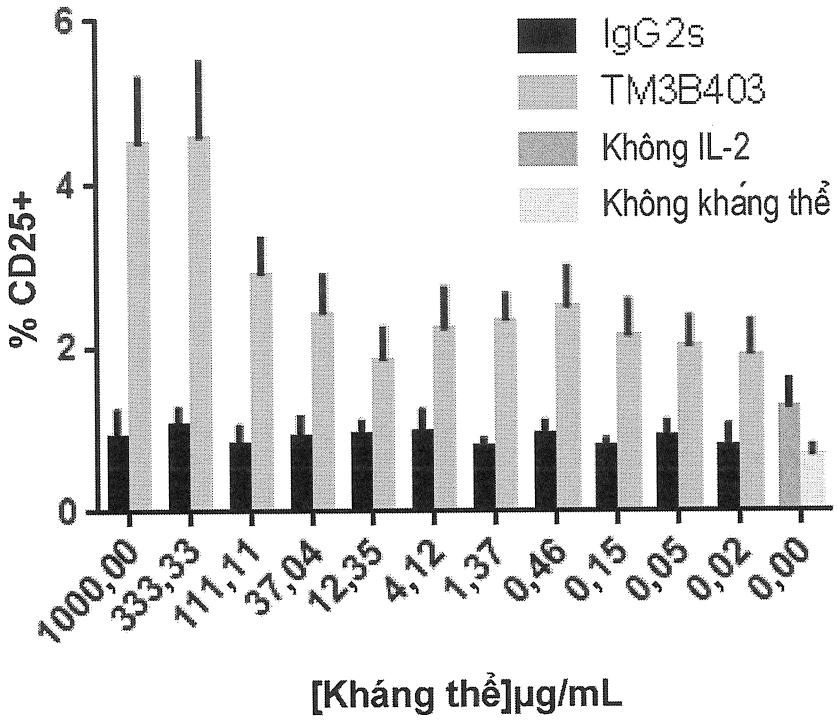
Hình 21.


% CD8+TIM-3+
Không kích thích
Kích thích bằng peptit
Kháng TIM-3
Kháng PD-1

Hình 22A.


100
80
60
40
20
0
% CD69+
IgG2s
TM3B403
Không IL-2
Không kháng thể
1000,00
333,33
111,11
37,04
12,35
4,12
1,37
0,46
0,15
0,05
0,02
0,00
[Kháng thể]µg/mL

Hình 22B.


IgG2s
TM3B403
Không IL-2
Không kháng thể
% CD25+
6
4
2
0
1000,00
333,33
111,11
37,04
12,35
4,12
1,37
0,46
0,15
0,05
0,02
0,00
[Kháng thể]µg/mL

DANH SÁCH LIỆT KÊ TRÌNH TỰ

<110> DeAngelis, Nikki A
Powers, Gordon
Sabins, Nina Chi
Santulli-Marotto, Sandra
Verona, Raluca
Wiehagen, Karla R

<120> Kháng thể đối kháng được phân lập, bộ kit và dược phẩm bao gồm kháng thể

<130> JBI5071WOPCT

<140> Được chuyển nhượng
<141> 2016-11-01

<150> 62/250,095
<151> 2015-11-03

<160> 312

<170> Phiên bản sáng chế 3.5

<210> 1
<211> 268
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 1

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala
165 170 175

Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu Lys Glu Asp
180 185 190

Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe
195 200 205

Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu
210 215 220

Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser

225 230 235 240

Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
245 250 255

Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 2
<211> 149
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 2

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala

100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu
145

<210> 3
<211> 268
<212> PRT
<213> Khỉ đuôi dài Macaca fascicularis

<400> 3

Pro Gly Trp Phe Leu Glu Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Ala Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Leu Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Ala Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Arg Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Ala Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala
165 170 175

Gln Gly Thr Ile Glu Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu Lys Glu Asp
180 185 190

Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe
195 200 205

Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Ala Pro Cys Val Pro Glu
210 215 220

Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Leu Gly Thr Ser
225 230 235 240

Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Pro Arg Pro
245 250 255

Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 4
<211> 149
<212> PRT
<213> Khỉ đuôi dài Macaca fascicularis

<400> 4

Pro Gly Trp Phe Leu Glu Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Ala Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Leu Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Ala Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Arg Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Ala Leu
145

<210> 5
<211> 220
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 5

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg
210 215 220

<210> 6
<211> 221
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 6

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr
210 215 220

<210> 7
<211> 222
<212> PRT
<213> Khỉ đuôi dài Macaca fascicularis

<400> 7

Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp
20 25 30

Leu Thr Ser Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile
35 40 45

Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Asn Tyr
50 55 60

Arg Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala
65 70 75 80

Ala Leu Arg Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg
85 90 95

Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys
100 105 110

Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp
115 120 125

Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
130 135 140

Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly
145 150 155 160

Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Leu Asn Val
165 170 175

Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile Phe Tyr Cys
180 185 190

Ile Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val
195 200 205

Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala Leu Pro Pro Asn Glu Arg Thr
210 215 220

<210> 8
<211> 201
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 8

Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly
1 5 10 15

Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn
20 25 30

Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser
35 40 45

Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu Pro Leu Gly
50 55 60

Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln
65 70 75 80

Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu
85 90 95

Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu
100 105 110

Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly
115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn
130 135 140

Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val
145 150 155 160

Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp
165 170 175

Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser
180 185 190

Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr
195 200

<210> 9
<211> 143

<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 9

Leu Glu Val Pro Asn Gly Pro Trp Arg Ser Leu Thr Phe Tyr Pro Ala
1 5 10 15

Trp Leu Thr Val Ser Glu Gly Ala Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Leu
20 25 30

Ser Asn Trp Ser Glu Asp Leu Met Leu Asn Trp Asn Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Ser Asn Gln Thr Glu Lys Gln Ala Ala Phe Cys Asn Gly Leu Ser Gln
50 55 60

Pro Val Gln Asp Ala Arg Phe Gln Ile Ile Gln Leu Pro Asn Arg His
65 70 75 80

Asp Phe His Met Asn Ile Leu Asp Thr Arg Arg Asn Asp Ser Gly Ile
85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu His Pro Lys Ala Lys Ile Glu Glu
100 105 110

Ser Pro Gly Ala Glu Leu Val Val Thr Glu Arg Ile Leu Glu Thr Ser
115 120 125

Thr Arg Tyr Pro Ser Pro Ser Pro Lys Pro Glu Gly Arg Phe Gln
130 135 140

<210> 10
<211> 5

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR1 của kháng thể PD-1

<400> 10

Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 11
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR1 của kháng thể PD-1

<400> 11

Asp Tyr Val Ile Ser
1 5

<210> 12
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR1 của kháng thể PD-1

<400> 12

Ser Tyr Val Ile His
1 5

<210> 13
<211> 17
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR2 của kháng thể PD-1

<400> 13

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR2 của kháng thể PD-1

<400> 14

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 15
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR2 của kháng thể PD-1

<400> 15

Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 16
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR3 của kháng thể PD-1

<400> 16

Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 17
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR3 của kháng thể PD-1

<400> 17

Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR3 của kháng thể PD-1

<400> 18

Gly Thr Leu Asp Arg Thr Gly His Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR3 của kháng thể PD-1

<400> 19

Gly Tyr Val Arg Ala Thr Gly Met Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể PD-1

<400> 20

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 21
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể PD-1

<400> 21

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể PD-1

<400> 22

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể PD-1

<400> 23

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 24
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể PD-1

<400> 24

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 25
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể PD-1

<400> 25

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể PD-1

<400> 26

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 27
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể PD-1

<400> 27

Asp Ala Ser Asp Arg Ala Thr
1 5

<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể PD-1

<400> 28

Asp Ala Ser Tyr Arg Ala Thr
1 5

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể PD-1

<400> 29

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể PD-1

<400> 30

Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể PD-1

<400> 31

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể PD-1

<400> 32

Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể PD-1

<400> 33

Gln Gln Arg Gly Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể PD-1

<400> 34

Gln Gln Arg Glu Tyr Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể PD-1

<400> 35

Gln Gln Arg Asp Tyr Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể PD-1

<400> 36

Gln Gln Arg Gly Tyr Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể PD-1

<400> 37

Gln Gln Arg Trp Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể PD-1

<400> 38

Gln Gln Arg Ala Tyr Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể PD-1

<400> 39

Gln Gln Arg Ala Glu Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể PD-1

<400> 40

Gln Gln Arg Ser Ala Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 41
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1H24

<400> 41

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 42
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1H131

<400> 42

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1H3

<400> 43

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 44
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1H108

<400> 44

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Leu Asp Arg Thr Gly His Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 45
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1H164

<400> 45

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Leu Asp Arg Thr Gly His Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 46
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1H107

<400> 46

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Val Arg Ala Thr Gly Met Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1H163

<400> 47

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Lys Ser Tyr
20 25 30

Val Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Val Arg Ala Thr Gly Met Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 48
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1H170

<400> 48

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 49
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PH9L3

<400> 49

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 50
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1L128

<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 Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

His Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 51
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1L101

<400> 51

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Asp Ala Ser Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Gly Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 52
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1L67

<400> 52

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Glu Tyr Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 53
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1L71

<400> 53

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asp Tyr Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 54
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1L109

<400> 54

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Gly Tyr Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 55
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1L132

<400> 55

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1L148

<400> 56

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 57
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1L133

<400> 57

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

His Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1L185

<400> 58

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ala Tyr Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 59

<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1L187

<400> 59

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Glu Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ala Glu Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> PD1L86

<400> 60

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

His Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 61
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1L168

<400> 61

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

His Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ala Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1L190

<400> 62

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 63
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1H130

<400> 63

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Ile Arg Leu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Ser Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Ala Asn Thr Tyr Tyr Leu Asp Asn Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Leu Ser Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 64
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1H129

<400> 64

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Ser Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Ala Asn Thr Tyr Tyr Leu Asp Asn Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Leu Ser Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 65
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PD1L62

<400> 65

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Ser Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 66
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR1 của kháng thể PD1

<400> 66

Arg Tyr Asp Met Ser
1 5

<210> 67
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR2 của kháng thể PD1

<400> 67

Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Ala Asn Thr Tyr Tyr Leu Asp Asn Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 68
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR3 của kháng thể PD1

<400> 68

Pro Tyr Leu Ser Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 69
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể PD1

<400> 69

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Asp Tyr Leu His
1 5 10

<210> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể PD1

<400> 70

Ser Ala Ser Gln Ser Ile Ser

1 5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể PD1

<400> 71

Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 72
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC của PD1B244

<400> 72

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

```
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 73
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC của PD1B244

<400> 73

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu
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> 74
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> HC của PD1B243

<400> 74

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Arg Tyr
            20                  25                  30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Ser Val
        35                  40                  45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Ala Asn Thr Tyr Tyr Leu Asp Asn Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ser Pro Tyr Leu Ser Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160
```

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 75
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC của PD1B243

<400> 75

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Ser Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 76
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC của PD1B245

<400> 76

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Leu Asp Arg Thr Gly His Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 77
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC của PD1B245

<400> 77

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

His Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu
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> 78
<211> 443
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng của kháng thể TIM3

<400> 78

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

```
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Ser Pro Tyr Ala Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn
            180                 185                 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205
```

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 79
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ của kháng thể TIM-3

<400> 79

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asp Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gly His Ala Pro Ile
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> 80

<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng của kháng thể TIM-3

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Arg Tyr Thr Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Gln 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 Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala
225 230 235 240

Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 81
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi nhẹ của kháng thể TIM-3

<400> 81

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Phe
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 82
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Genus HCDR1 của PD-1

<220>
<221> 1MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa có thể là Ser hoặc Asp

<220>
<221> 1MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa có thể là Val hoặc Ala

<220>
<221> 1MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa có thể là His hoặc Ser

<400> 82

Xaa Tyr Xaa Ile Xaa
1 5

<210> 83
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Genus HCDR2 của PD-1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa có thể là Tyr hoặc Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa có thể là Gly hoặc Asp

<400> 83

Gly Ile Ile Pro Ile Xaa Xaa Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 84
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Genus HCDR3 1 của PD-1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa là Asn hoặc Ser

<400> 84

Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Xaa Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Genus HCDR3 2 của PD-1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa là Thr hoặc Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa là Leu hoặc Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là Asp hoặc Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa là Arg hoặc Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)
<223> Xaa là His hoặc Met

<400> 85

Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Gly Xaa Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 86
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Genus LCDR1 của PD-1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa là Ser, Arg hoặc Asp

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa là Ser hoặc Asn

<400> 86

Arg Ala Ser Gln Ser Val Xaa Xaa Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 87
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Genus LCDR2 của PD-1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là Asn, Asp, Tyr, Ser hoặc Thr

<400> 87

Asp Ala Ser Xaa Arg Ala Thr
1 5

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Genus LCDR3 của PD-1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là Ser, Asn, Gly, Glu, Asp, Trp hoặc Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa là Asn, Tyr, Glu hoặc Ala

<400> 88

Gln Gln Arg Xaa Xaa Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 89
<211> 179
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 89

```
Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1               5                  10                  15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
            20                  25                  30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
        35                  40                  45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
    50                  55                  60

Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65                  70                  75                  80

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
                85                  90                  95

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
            100                 105                 110

Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro
        115                 120                 125

Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu
    130                 135                 140

Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn
145                 150                 155                 160

Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala
                165                 170                 175
```

Thr Ile Arg

<210> 90
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 90

Asn Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 91
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 91

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 92
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 92

Gly Tyr Trp Met His
1 5

<210> 93
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 93

Asp Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 94
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 94

Ser Tyr Val Met Tyr
1 5

<210> 95
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 95

Ser Asp Tyr Ala Trp Asn

1 5

<210> 96
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 96

Asp Thr Tyr Leu His
1 5

<210> 97
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 97

Ser Tyr Trp Met Gln
1 5

<210> 98
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 98

Ser Tyr Gly Val His
1 5

<210> 99
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 99

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 100
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 100

Ala Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 101
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 101

Val Ile Lys Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 102
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 102

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 103
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 103

Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Arg Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 104
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 104

Arg Ile Asp Pro Thr Asn Gly Asn Ile Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 105
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 105

Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Arg Tyr Thr Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 106
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 106

Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 107
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 107

Asp His Trp Asp Pro Asn Phe Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 108
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 108

Ser Pro Tyr Ala Pro Leu Asp Tyr
1 5

<210> 109
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> HCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 109

Asn Glu Glu Pro Asp Asp Arg Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 110

Gly Thr Asn Trp Leu Asp Tyr
1 5

<210> 111
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 111

Glu Leu Glu Gly Val Phe Asp Tyr
1 5

<210> 112
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 112

Asp Asp Tyr Asp Val Ala Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 113
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 113

Gly Gly Asn Phe Asp Tyr
1 5

<210> 114
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 114

Pro Tyr Tyr Gly Phe Phe Asp Tyr
1 5

<210> 115
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 115

Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 116
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 116

Gln Ala Asn Tyr Arg Tyr Asp Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 117
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 117

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 118
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 118

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asp Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 119
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 119

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Ala Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 120
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 120

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser Thr Leu Ala
1 5 10

<210> 121
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> LCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 121

Arg Ala Ser Glu Ser Leu Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Tyr Ile His
1 5 10 15

<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 122

Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn Leu Asn
1 5 10

<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 123

Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 124

Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Phe Val Ser
1 5 10

<210> 125
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR1 của kháng thể TIM-3

<400> 125

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10 15

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 126

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 127
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 127

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 128
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 128

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 129
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 129

Thr Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 130

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 131

Tyr Val Thr Glu Leu Ala Glu
1 5

<210> 132
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 132

Ser Ala Thr Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 133
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 133

Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR2 của kháng thể TIM-3

<400> 134

Thr Ala Ala Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 135

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 136

Gln Gln Gly Gly His Ala Pro Ile Thr

1 5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 137

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 138
<211> 280
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 138

Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1 5 10 15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110

Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro
115 120 125

Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu
130 135 140

Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn
145 150 155 160

Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala
165 170 175

Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly Ile Cys Ala Gly Leu
180 185 190

Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe Lys Trp Tyr Ser His
195 200 205

Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile Ser Leu Ala Asn Leu
210 215 220

Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu Gly Ile Arg Ser Glu
225 230 235 240

Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr Glu Val Glu Glu Pro
245 250 255

Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln Gln Pro Ser Gln Pro
260 265 270

Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met Pro
275 280

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 139

Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 140
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 140

Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Phe Thr
1 5

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 141

Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 142

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 143
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 143

Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Thr
1 5

<210> 144
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> LCDR3 của kháng thể TIM-3

<400> 144

Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Thr
1 5

<210> 145
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3H21

<400> 145

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp His Trp Asp Pro Asn Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 146
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3H24

<400> 146

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Tyr Ala Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 147
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3H30

<400> 147

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 148
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3H31

<400> 148

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asn Glu Glu Pro Asp Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 149
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3H65

<400> 149

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Lys Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Glu Leu Glu Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 150
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3H141

<400> 150

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Leu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Met Tyr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Asp Tyr Asp Val Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 151
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3H96

<400> 151

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Arg Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ser Gly Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 152
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3H99

<400> 152

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe His Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Thr Asn Gly Asn Ile Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Tyr Tyr Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 153
<211> 130
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3H144

<400> 153

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Arg Tyr Thr Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Cys Arg Arg Glu
115 120 125

Cys Thr

130

<210> 154
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3H102

<400> 154

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Ile Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Val Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gln Ala Asn Tyr Arg Tyr Asp Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 155
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PH9L1

<400> 155

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 156
<211> 107
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3L33

<400> 156

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asp Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gly His Ala Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 157
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PYYL6

<400> 157

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Ala Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 158
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3L12

<400> 158

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser
20 25 30

Thr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Thr Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 159
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3L61

<400> 159

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Leu Asp Ser Tyr
20 25 30

Gly Asn Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Lys Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Pro Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 160
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3L62

<400> 160

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Ser Phe Leu Ile

35 40 45

His Tyr Val Thr Glu Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 161
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3L52

<400> 161

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Thr Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 162
<211> 105
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3L67

<400> 162

Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Phe
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met
100 105

<210> 163
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3L64

<400> 163

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ala Asn Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 164
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Genus HCDR1 của TIM-3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa là Asn, Ser, Gly hoặc Asp

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa là Trp hoặc Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa là Ser hoặc His

<400> 164

Xaa Tyr Xaa Met Xaa
1 5

<210> 165
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Genus HCDR2 của TIM-3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa là Ala hoặc Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa là Ser hoặc Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là Gly hoặc Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa là Thr hoặc Lys

<400> 165

Xaa Ile Xaa Xaa Ser Gly Gly Ser Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 166
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Genus HCDR3 của TIM-3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa là Asp, Ser, Asn, Gly hoặc Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa là His, Pro, Glu, Thr hoặc Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa là Trp, Glu, Asn hoặc bị mất

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là Asp, Pro, hoặc bị mất

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa là Pro, Tyr, Asp hoặc bị mất

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa là Asn, Ala, Asp, Gly hoặc bị mất

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa là Phe, Pro, Arg, Trp hoặc Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa là Leu hoặc Phe

<400> 166

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr
1 5 10

<210> 167

<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Genus LCDR1 của TIM-3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa là Arg hoặc Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa là Ala hoặc Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa là Ser, Asn hoặc Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa là Ser, Ala, Asn hoặc bị mất

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa là Ser hoặc bị mất

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa là Ser hoặc bị mất

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa là Asn hoặc bị mất

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa là Asn hoặc bị mất

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa là Lys hoặc bị mất

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Xaa là Ser, Asn hoặc Asp

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa là Tyr hoặc Thr

<400> 167

Xaa Xaa Ser Gln Ser Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 168
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Genus LCDR2 của TIM-3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa là Gly, Asp, Trp hoặc Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là Ser, Asn hoặc Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa là Ala hoặc Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa là Thr hoặc Ser

<400> 168

Xaa Ala Ser Xaa Arg Xaa Xaa
1 5

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Genus LCDR3 của TIM-3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa là Tyr, Gly hoặc Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là Gly hoặc Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
<223> Xaa là Ser, His hoặc Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa là Ser, Ala hoặc Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa là Leu, Ile hoặc Trp

<400> 169

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

<210> 170
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 170

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 171
<211> 95
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 171

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro
85 90 95

<210> 172

<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3H162

<400> 172

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Arg Tyr Thr Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Gln 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 Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 173
<211> 106

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> TM3L85

<400> 173

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Phe
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 174
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 174

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys

<210> 175
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 175

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 176
<211> 99
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 176

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg

<210> 177
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 177

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 178
<211> 100
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 178

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
20 25 30

Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile
100

<210> 179
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 179

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln 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

<210> 180
<211> 96
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 180

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

<210> 181
<211> 96
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 181

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

<210> 182
<211> 96
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 182

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
85 90 95

<210> 183
<211> 95
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 183

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 Gln Ala 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 Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr 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 Asp Asn Leu Pro
85 90 95

<210> 184
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể đơn dòng liên kết gp120

<400> 184

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 Gln Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Ser Asn Phe
20 25 30

Val Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Phe Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asn Lys Glu Phe Ser Ala Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ala Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Pro Tyr Ser Trp Asp Asp Ser Pro Gln Asp Asn Tyr
100 105 110

Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser
115 120 125

<210> 185
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể đơn dòng liên kết gp120

<400> 185

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Ile Arg Ser Arg
20 25 30

Arg Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val
35 40 45

Ile His Gly Val Ser Asn Arg Ala Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Ala Ser Ser
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Arg Lys
100 105

<210> 186
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC1 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 186

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 187
<211> 443
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC1 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 187

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Ser Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Ala Asn Thr Tyr Tyr Leu Asp Asn Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Leu Ser Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Thr Ser Ser Asn
180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 188
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC1 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 188

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu
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> 189
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC1 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 189

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Asp Tyr
            20                  25                  30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Lys Ser Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 190
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC2 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 190

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Arg Tyr Thr Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

```
Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
    130                 135                 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
    210                 215                 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala
225                 230                 235                 240

Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
```

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 191
<211> 443
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC2 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 191

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Lys Ser Pro Tyr Ala Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Thr Ser Ser Asn
            180                 185                 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro
225                 230                 235                 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
                245                 250                 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
            260                 265                 270
```

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 192
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC2 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 192

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Arg Tyr Thr Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Gln 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 Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala
225 230 235 240

Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 193
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC2 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 193

Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Phe
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 194
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC2 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 194

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asp Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

```
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gly His Ala Pro Ile
                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> 195
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC2 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 195

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Phe
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 196
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của PD1H170

<400> 196
caggtgcagc tggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cgagcggcgg cacctttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcg 120

ccgggccagg gcctggaatg gatgggcggc attattccga tttttgacac cgcgaactat 180

gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgccctggt 300

ctcgctgcgg cttatgatac tggttccttg gactattggg gccagggcac cctggtgacc 360

gtgagcagc 369

<210> 197
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của PD1L148

<400> 197
gaaattgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60

ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgttcgc tcctacctgg cgtggtatca gcagaaaccg 120

ggccaggcgc cgcgcctgct gatctacgac gcgagcaatc gtgcgaccgg cattccggcg 180

cgctttagcg gctccggtag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctggaaccg 240

gaagattttg cggtgtatta ttgccagcaa cgtaattatt ggccgctgac ctttggccag 300

ggcaccaaag tggaaattaa a 321

<210> 198
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của PD1H129

<400> 198
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt cgccttcagc agatacgaca tgagctgggt gcgccaggcc 120

cctggcaaag gactggaaag cgtggcctac atctctggcg gaggcgccaa cacctactac 180

ctggacaacg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acgccaagaa cagcctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgcgc ctccccctac 300

ctgagctact tcgacgtgtg gggccagggc acactcgtga ccgtgtcatc t 351

<210> 199
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của PD1L62

<400> 199
gagatcgtga tgacccagag ccctgccacc ctgtccgtgt ctccaggcga aagagccacc 60

ctgagctgca gagccagcca gagcctgagc gactacctgc actggtatca gcagaagccc 120

ggccaggccc ccagactgct gatcaagtct gccagccagt ccatcagcgg catccccgcc 180

agattttctg gcagcggctc cggcaccgag ttcaccctga caatcagcag cctgcagagc 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagaac ggccacagct tcccttacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 200
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của PD1H163

<400> 200
caggtgcagc tggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cgagcggcgg caccttcaag tcctatgtga ttcattgggt gcgccaggcg 120

ccgggccagg gcctggaatg gatgggcggt attatcccaa tttttggcac cgccaattat 180

gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgctgatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcggttat 300

gtgcgggcta cgggcatgtt ggactattgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360

<210> 201
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của PD1L185

<400> 201
gaaattgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60

ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgttagc aattatctgg cgtggtatca gcagaaaccg 120

ggccaggcgc cgcgcctgct gatctacgac gccagcaatc gcgcgaccgg cattccggcg 180

cgctttagcg gctccggtag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctggaaccg 240

gaagattttg cggtgtatta ttgccagcaa cgtgcatatt ggccgctgac ctttggccag 300

ggcaccaaag tggaaattaa a 321

<210> 202
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của PD1H164

<400> 202
caggtgcagc tggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cgagcggcgg caccttcagc gattatgtga tttcctgggt gcgccaggcg 120

ccgggccagg gcctggaatg gatgggcggt attatcccga tttacgggac cgctaactat 180

gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgctgatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcggtacc 300

ctcgaccgga ccgggcattt ggactattgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360

<210> 203
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của PD1L86

<400> 203
gaaattgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60

ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgtctcc tcctaccttg cgtggtatca gcagaaaccg 120

ggccaggcgc cgcgcctgct gatccacgac gcctctacgc gtgcgaccgg cattccggcg 180

cgctttagcg gctccggtag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctggaaccg 240

gaagattttg cggtgtatta ttgccagcaa cgtaattatt ggccgctcac ctttggccag 300

ggcaccaaag tggaaattaa a 321

<210> 204
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của TM3H24

<400> 204
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg caagcggctt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg attagcggca gcggcggcag cacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gaaatccccg 300

tacgcgccct tggactattg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 205
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của TM3L33

<400> 205
gaaattgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60

cttagctgcc gtgcaagtca gagtgtgaac gactacctgg cgtggtatca gcagaaaccg 120

ggccaggcgc cgcgcctgct gatttatgat gcgagcaacc gcgcgaccgg cattccggcg 180

cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctggaaccg 240

gaagattttg cggtgtatta ttgccagcag ggtggtcacg cgccgatcac ctttggccag 300

ggcaccaaag tggaaattaa a 321

<210> 206
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của TM3H162

<400> 206
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagag cctgaagatc 60

agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc agctactgga tgcagtgggt gcgccagatg 120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggcgcc atctatcccg gcgacggcga catcagatac 180

acccagaact tcaagggcca agtgaccatc agcgccgaca agagcatcag caccgcctac 240

ctgcagtggt ccagcctgaa ggccagcgac accgccatgt actactgtgc cagatgggag 300

aagtccacca ccgtggtgca gcggaactac ttcgactact ggggccaggg caccacagtg 360

accgtgtcta gt 372

<210> 207
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của TM3L85

<400> 207
gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgtctgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacatgca aggccagcga gaacgtgggc accttcgtgt cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagcaaca gatacaccgg cgtgcccagc 180

agattcagcg gctctggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatctctag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgcggccag agctacagct accccacctt tggccagggc 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 208
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của TM3H21

<400> 208
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc aactattgga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg attagcggca gcggcggcag cacctattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gaaagatcat 300

tgggatccca atttttgga ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt gagcagc 357

<210> 209
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của PH9L1

<400> 209
gaaattgtgc tgacccagag cccgggcacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60

ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgtgagc agcagctatc tggcgtggta tcagcagaaa 120

ccgggccagg cgccgcgcct gctgatttat ggcgcgagca gccgcgcgac cggcattccg 180

gatcgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gattttaccc tgaccattag ccgcctggaa 240

ccggaagatt ttgcggtgta ttattgccag cagtatggca gcagcccgct gacctttggc 300

cagggcacca aagtggaaat taaa 324

<210> 210
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> ADN của TM3H65

<400> 210
gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60

agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc gactattgga tgagctgggt gcgccaggcg 120

ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcgtg atcaagtata gcggtggctc caaatattat 180

gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240

ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gaaagagctg 300

gaggggggtgt tcgactattg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 211
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của TM3L12

<400> 211
gaaattgtgc tgacccagag cccgggcacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60

ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgttagc aatagcactc tggcgtggta tcagcagaaa 120

ccgggccagg cgccgcgcct gctgatttat actgcgagca gccgcgcgac cggcattccg 180

gatcgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gattttaccc tgaccattag ccgcctggaa 240

ccggaagatt ttgcggtgta ttattgccag cagtcttaca catctccgtg gacttttggc 300

cagggcacca aagtggaaat taaa 324

<210> 212
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> HC của PD1B114

<400> 212

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 213
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC của PD1B114

<400> 213

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
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> 214
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC của PD1B149

<400> 214

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

```
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
    210                 215                 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
```

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 215
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC của PD1B149

<400> 215

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

His Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu

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> 216
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC của PD1B160

<400> 216

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 217
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC của PD1B160

<400> 217

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Asp Ala Ser Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Gly Asn Trp Pro Leu
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> 218
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC của PD1B162

<400> 218

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

```
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
```

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 219
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC của PD1B162

<400> 219

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Glu Tyr Trp Pro Leu
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> 220
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC của PD1B164

<400> 220

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Asn Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 221
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC của PD1B164

<400> 221

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

```
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asp Ala Ser Tyr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asp Tyr Trp Pro Leu
                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> 222
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC của PD1B183

<400> 222

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 223
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC của PD1B183

<400> 223

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Gly Tyr Trp Pro Leu
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> 224
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC của PD1B184

<400> 224

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 225
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC của PD1B184

<400> 225

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Asn Tyr
20 25 30

```
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

His Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu
                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> 226
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC của PD1B185

<400> 226

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
    210                 215                 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
```

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 227
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC của PD1B185

<400> 227

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asp Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Asn Trp Pro Leu
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> 228
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC của PD1B192

<400> 228

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

```
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
    210                 215                 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
```

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 229
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC của PD1B192

<400> 229

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

His Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Tyr Trp Pro Leu
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> 230
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của Keytruda

<400> 230

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 231
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của Keytruda

<400> 231

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 232
<211> 113
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của Nivolumab

<400> 232

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 233
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của Nivolumab

<400> 233

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 234
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của Durvalumab

<400> 234

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 235
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của Durvalumab

<400> 235

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 236
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của Atezolizumab

<400> 236

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 237
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của Atezolizumab

<400> 237

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 238
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của Avelumab

<400> 238

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 239
<211> 110
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của Avelumab

<400> 239

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 240
<211> 443
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng của TM3B105

<400> 240

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Tyr Ala Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Thr Ser Ser Asn
180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 241
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC1 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 241

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 242
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC1 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 242

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Ser Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Ala Asn Thr Tyr Tyr Leu Asp Asn Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Leu Ser Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

```
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385                 390                 395                 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
                405                 410                 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
            420                 425                 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440
```

<210> 243

<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC1 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 243

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Asp Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gly Leu Ala Ala Ala Tyr Asp Thr Gly Ser Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 244
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> HC2 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 244

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Arg Tyr Thr Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Gln 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 Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 245
<211> 443
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC2 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 245

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Tyr Ala Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn
180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 246
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC2 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 246

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Tyr Ala Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 247
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC2 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 247

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Arg Tyr Thr Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Gln 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 Trp Glu Lys Ser Thr Thr Val Val Gln Arg Asn Tyr Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Gly Lys
450

<210> 248
<211> 443
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC2 của kháng thể đơn dòng đặc hiệu đôi

<400> 248

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Tyr Ala Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn
180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Ala Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 249
<211> 455
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC1 của kháng thể đơn dòng EM1

<400> 249

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Asp Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Ile Thr Met Val Arg Gly Val Met Lys Asp Tyr Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 250
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC1 của kháng thể đơn dòng EM1

<400> 250

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 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ala
20 25 30

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Glu Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 251
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HC2 của kháng thể đơn dòng EM1

<400> 251

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 Glu Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Arg Gly Thr Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 252
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LC2 của kháng thể đơn dòng EM1

<400> 252

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu 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> 253
<211> 1807
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của HC1 PTBB28

<400> 253
cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgcgg tgctgttaac 60

ggtggagggc agtgtagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa 120

tagctgacag actaacagac tgttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg 180

acacgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg 240

cccaaagtat acaggcccag gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg 300

gcagcagcgt gaaagtgagc tgcaaagcga gcggcggcac ctttagcagc tatgcgatta 360

gctgggtgcg ccaggcgccg ggccagggcc tggaatggat gggcggcatt attccgattt 420

ttgacaccgc gaactatgcg cagaaatttc agggccgcgt gaccattacc gcggatgaaa 480

gcaccagcac cgcgtatatg gaactgagca gcctgcgcag cgaagatacc gcggtgtatt 540

attgcgcgcg ccctggtctc gctgcggctt atgatactgg ttccttggac tattggggcc 600

agggcaccct ggtgaccgtg agcagcgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccccctgg 660

cgccctgctc caggagcacc tccgagagca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact 720

acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca 780

ccttcccagc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc 840

cctccagcaa cttcggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca 900

ccaaggtgga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac 960

cacctgtggc aggaccgtca gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga 1020

tctcccggac ccctgaggtc acgtgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccccgagg 1080

tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg 1140

aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg caccaggact 1200

ggctgaacgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa aggcctccca gccccccatcg 1260

agaaaaccat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc 1320

catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct 1380

accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga 1440

ccacacctcc catgctggac tccgacggct ccttcctgct ctacagcaag ctcaccgtgg 1500

acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc 1560

acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatgatag ttcgaattca 1620

ttgatcataa tcagccatac cacatttgta gaggttttac ttgctttaaa aaacctccca 1680

cacctccccc tgaacctgaa acataaaatg aatgcaattg ttgttgttaa cttgtttatt 1740

gcagcttata atggttacaa ataaagcaat agcatcacaa atttcacaaa taaagcattt 1800

ttttcac 1807

<210> 254
<211> 1105
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> ADN của LC1 PTBB28

<400> 254

cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgcgg tgctgttaac 60

ggtggagggc agtgtagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa 120

tagctgacag actaacagac tgttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg 180

acacgaagct tgccgccacc atggagacac attctcaggt ctttgtatac atgttgctgt 240

ggttgtctgg tgtcgaggga gaaattgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctga 300

gcccgggcga acgcgcgacc ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgttcgc tcctacctgg 360

cgtggtatca gcagaaaccg ggccaggcgc cgcgcctgct gatctacgac gcgagcaatc 420

gtgcgaccgg cattccggcg cgctttagcg gctccggtag cggcaccgat tttaccctga 480

ccattagcag cctggaaccg gaagattttg cggtgtatta ttgccagcaa cgtaattatt 540

ggccgctgac ctttggccag ggcaccaaag tggaaattaa acgtacggtg gctgcaccat 600

ctgtcttcat cttcccgcca tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt 660

gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc 720

tccaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca 780

gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct 840

gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt 900

gttagtgatt cgaatgatca taatcagcca taccacattt gtagaggttt tacttgcttt 960

aaaaaacctc ccacacctcc ccctgaacct gaaacataaa atgaatgcaa ttgttgttgt 1020

taacttgttt attgcagctt ataatggtta caaataaagc aatagcatca caaatttcac 1080

aaataaagca ttttttttcac tgcat 1105

<210> 255
<211> 1789
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của HC2 PTBB28

<400> 255
cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgcgg tgctgttaac 60

ggtggagggc agtgtagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa 120

tagctgacag actaacagac tgttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg 180

acacgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg 240

cccaaagtat acaggccgaa gtgcagctgc tggaaagcgg cggcggcctg gtgcagccgg 300

gcggcagcct gcgcctgagc tgcgcggcaa gcggctttac ctttagcagc tatgcgatga 360

gctgggtgcg ccaggcgccg ggcaaaggcc tggaatgggt gagcgcgatt agcggcagcg 420

gcggcagcac ctattatgcg gatagcgtga aaggccgctt taccattagc cgcgataaca 480

gcaaaaacac cctgtatctg cagatgaaca gcctgcgcgc ggaagatacc gcggtgtatt 540

attgcgcgaa atccccgtac gcgcccttgg actattgggg ccagggcacc ctggtgaccg 600

tgagcagcgc ctccaccaag ggcccatcgg tcttcccccct ggcgccctgc tccaggagca 660

cctccgagag cacagccgcc ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga 720

cggtgtcgtg gaactcaggc gctctgacca gcggcgtgca caccttccca gctgtcctac 780

agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc aacttcggca 840

cccagaccta cacctgcaac gtagatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagacag 900

ttgagcgcaa atgttgtgtc gagtgcccac cgtgcccagc accacctgtg gcaggaccgt 960

cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg 1020

tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccccga ggtccagttc aactggtacg 1080

tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccacg ggaggagcag ttcaacagca 1140

cgttccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgttg tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt 1200

acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaaa 1260

ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga 1320

ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg 1380

tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg 1440

actccgacgg ctccttcttc ctctacagcc ggctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc 1500

aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga 1560

agagcctctc cctgtctccg ggtaaatgat agttcgaatt cattgatcat aatcagccat 1620

accacatttg tagaggtttt acttgcttta aaaaacctcc cacacctccc cctgaacctg 1680

aaacataaaa tgaatgcaat tgttgttgtt aacttgttta ttgcagctta taatggttac 1740

aaataaagca atagcatcac aaatttcaca aataaagcat ttttttcac 1789

<210> 256
<211> 1105
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của LC2 PTBB28

<400> 256
cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgcgg tgctgttaac 60

ggtggagggc agtgtagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa 120

tagctgacag actaacagac tgttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg 180

acacgaagct tgccgccacc atggagacac attctcaggt ctttgtatac atgttgctgt 240

ggttgtctgg tgtcgaggga gaaattgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctga 300

gcccgggcga acgcgcgacc cttagctgcc gtgcaagtca gagtgtgaac gactacctgg 360

cgtggtatca gcagaaaccg ggccaggcgc cgcgcctgct gatttatgat gcgagcaacc 420

gcgcgaccgg cattccggcg cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga 480

ccattagcag cctggaaccg gaagattttg cggtgtatta ttgccagcag ggtggtcacg 540

cgccgatcac ctttggccag ggcaccaaag tggaaattaa acgtacggtg gctgcaccat 600

ctgtcttcat cttcccgcca tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt 660

gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc 720

tccaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca 780

gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct 840

gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt 900

gttagtgatt cgaatgatca taatcagcca taccacattt gtagaggttt tacttgcttt 960

aaaaaacctc ccacacctcc ccctgaacct gaaacataaa atgaatgcaa ttgttgttgt 1020

taacttgttt attgcagctt ataatggtta caaataaagc aatagcatca caaatttcac 1080

aaataaagca ttttttttcac tgcat 1105

<210> 257
<211> 1807
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của HC1 PTBB30

<400> 257
cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgcgg tgctgttaac 60

ggtggagggc agtgtagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa 120

tagctgacag actaacagac tgttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg 180

acacgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg 240

cccaaagtat acaggcccag gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg 300

gcagcagcgt gaaagtgagc tgcaaagcga gcggcggcac ctttagcagc tatgcgatta 360

gctgggtgcg ccaggcgccg ggccagggcc tggaatggat gggcggcatt attccgattt 420

ttgacaccgc gaactatgcg cagaaatttc agggccgcgt gaccattacc gcggatgaaa 480

gcaccagcac cgcgtatatg gaactgagca gcctgcgcag cgaagatacc gcggtgtatt 540

attgcgcgcg ccctggtctc gctgcggctt atgatactgg ttccttggac tattggggcc 600

agggcaccct ggtgaccgtg agcagcgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg 660

cgccctgctc caggagcacc tccgagagca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact 720

acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca 780

ccttcccagc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc 840

cctccagcaa cttcggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca 900

ccaaggtgga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac 960

cacctgccgc agccagctca gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga 1020

tctcccggac ccctgaggtc acgtgcgtgg tggtggacgt gagcgccgaa gaccccgagg 1080

tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg 1140

aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttctg caccaggact 1200

ggctgaacgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa aggcctccca tcctccatcg 1260

agaaaaccat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc 1320

catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct 1380

accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga 1440

ccacacctcc catgctggac tccgacggct ccttcctgct ctacagcaag ctcaccgtgg 1500

acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc 1560

acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaatgatag ttcgaattca 1620

ttgatcataa tcagccatac cacatttgta gaggttttac ttgctttaaa aaacctccca 1680

cacctccccc tgaacctgaa acataaaatg aatgcaattg ttgttgttaa cttgtttatt 1740

gcagcttata atggttacaa ataaagcaat agcatcacaa atttcacaaa taaagcattt 1800

ttttcac 1807

<210> 258
<211> 1105
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của LC1 PTBB30

<400> 258
cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgcgg tgctgttaac 60

ggtggagggc agtgtagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa 120

tagctgacag actaacagac tgttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg 180

acacgaagct tgccgccacc atggagacac attctcaggt ctttgtatac atgttgctgt 240

ggttgtctgg tgtcgaggga gaaattgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctga 300

gcccgggcga acgcgcgacc ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgttcgc tcctacctgg 360

cgtggtatca gcagaaaccg ggccaggcgc cgcgcctgct gatctacgac gcgagcaatc 420

gtgcgaccgg cattccggcg cgctttagcg gctccggtag cggcaccgat tttaccctga 480

ccattagcag cctggaaccg gaagattttg cggtgtatta ttgccagcaa cgtaattatt 540

ggccgctgac ctttggccag ggcaccaaag tggaaattaa acgtacggtg gctgcaccat 600

ctgtcttcat cttcccgcca tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt 660

gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc 720

tccaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca 780

gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct 840

gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt 900

gttagtgatt cgaatgatca taatcagcca taccacattt gtagaggttt tacttgcttt 960

aaaaaacctc ccacacctcc ccctgaacct gaaacataaa atgaatgcaa ttgttgttgt 1020

taacttgttt attgcagctt ataatggtta caaataaagc aatagcatca caaatttcac 1080

aaataaagca ttttttttcac tgcat 1105

<210> 259
<211> 1789
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của HC2 PTBB30

<400> 259
cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgcgg tgctgttaac 60

ggtggagggc agtgtagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa 120

tagctgacag actaacagac tgttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg 180

acacgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg 240

cccaaagtat acaggccgaa gtgcagctgc tggaaagcgg cggcggcctg gtgcagccgg 300

gcggcagcct gcgcctgagc tgcgcggcaa gcggctttac ctttagcagc tatgcgatga 360

gctgggtgcg ccaggcgccg ggcaaaggcc tggaatgggt gagcgcgatt agcggcagcg 420

gcggcagcac ctattatgcg gatagcgtga aaggccgctt taccattagc cgcgataaca 480

gcaaaaacac cctgtatctg cagatgaaca gcctgcgcgc ggaagatacc gcggtgtatt 540

attgcgcgaa atccccgtac gcgcccttgg actattgggg ccagggcacc ctggtgaccg 600

tgagcagcgc ctccaccaag ggcccatcgg tcttcccccc ggcgccctgc tccaggagca 660

cctccgagag cacagccgcc ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga 720

cggtgtcgtg gaactcaggc gctctgacca gcggcgtgca caccttccca gctgtcctac 780

agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc aacttcggca 840

cccagaccta cacctgcaac gtagatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagacag 900

ttgagcgcaa atgttgtgtc gagtgcccac cgtgcccagc accacctgcc gcagccagct 960

cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg 1020

tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagcgccg aagaccccga ggtccagttc aactggtacg 1080

tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccacg ggaggagcag ttcaacagca 1140

cgttccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgttc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt 1200

acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc catcctccat cgagaaaacc atctccaaaa 1260

ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga 1320

ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg 1380

tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg 1440

actccgacgg ctccttcttc ctctacagcc ggctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc 1500

aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga 1560

agagcctctc cctgtctccg ggtaaatgat agttcgaatt cattgatcat aatcagccat 1620

accacatttg tagaggtttt acttgcttta aaaaacctcc cacacctccc cctgaacctg 1680

aaacataaaa tgaatgcaat tgttgttgtt aacttgttta ttgcagctta taatggttac 1740

aaataaagca atagcatcac aaatttcaca aataaagcat ttttttcac 1789

<210> 260
<211> 1105
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ADN của LC2 PTBB30

<400> 260
cagctgagtt gttgtgttct gataagagtc agaggtaact cccgttgcgg tgctgttaac 60

ggtggagggc agtgtagtct gagcagtact cgttgctgcc gcgcgcgcca ccagacataa 120

tagctgacag actaacagac tgttcctttc catgggtctt ttctgcagtc accgtccttg 180

acacgaagct tgccgccacc atggagacac attctcaggt ctttgtatac atgttgctgt 240

ggttgtctgg tgtcgaggga gaaattgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctga 300

gcccgggcga acgcgcgacc cttagctgcc gtgcaagtca gagtgtgaac gactacctgg 360

cgtggtatca gcagaaaccg ggccaggcgc cgcgcctgct gatttatgat gcgagcaacc 420

gcgcgaccgg cattccggcg cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga 480

ccattagcag cctggaaccg gaagattttg cggtgtatta ttgccagcag ggtggtcacg 540

cgccgatcac ctttggccag ggcaccaaag tggaaattaa acgtacggtg gctgcaccat 600

ctgtcttcat cttcccgcca tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt 660

gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc 720

tccaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca 780

gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct 840

gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt 900

gttagtgatt cgaatgatca taatcagcca taccacattt gtagaggttt tacttgcttt 960

aaaaaacctc ccacacctcc ccctgaacct gaaacataaa atgaatgcaa ttgttgttgt 1020

taacttgttt attgcagctt ataatggtta caaataaagc aatagcatca caaatttcac 1080

aaataaagca ttttttttcac tgcat 1105

<210> 261
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 261

Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu
1 5 10 15

<210> 262
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 262

Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr
1 5

<210> 263
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 263

Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe
1 5 10

<210> 264
<211> 306
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 264

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Val Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

Trp Ile Thr Ala Val Leu Pro Thr Val Ile Ile Cys Val Met Val Phe
225 230 235 240

Cys Leu Ile Leu Trp Lys Trp Lys Lys Lys Lys Arg Pro Arg Asn Ser
245 250 255

Tyr Lys Cys Gly Thr Asn Thr Met Glu Arg Glu Glu Ser Glu Gln Thr
260 265 270

Lys Lys Arg Glu Lys Ile His Ile Pro Glu Arg Ser Asp Glu Ala Gln
275 280 285

Arg Val Phe Lys Ser Ser Lys Thr Ser Ser Cys Asp Lys Ser Asp Thr
290 295 300

Cys Phe

305

<210> 265
<211> 254
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 265

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

Leu Leu Pro Ser Trp Ala Ile Thr Leu Ile Ser Val Asn Gly Ile Phe
210 215 220

Val Ile Cys Cys Leu Thr Tyr Cys Phe Ala Pro Arg Cys Arg Glu Arg
225 230 235 240

Arg Arg Asn Glu Arg Leu Arg Arg Glu Ser Val Arg Pro Val
245 250

<210> 266
<211> 202
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 266

Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr Asp Asn
1 5 10 15

Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser Arg Glu

20 25 30

Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu Val Cys
35 40 45

Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser Lys Thr
50 55 60

Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr Phe Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys Lys Ile
85 90 95

Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly
100 105 110

Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
115 120 125

Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
130 135 140

Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp
145 150 155 160

Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met
165 170 175

Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala
180 185 190

Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
195 200

<210> 267
<211> 179
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 267

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys
20 25 30

Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr
35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His
50 55 60

Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp
65 70 75 80

His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu
100 105 110

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro Ile Gly Cys Ala
115 120 125

Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu Ile Cys Trp Leu
130 135 140

Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr
145 150 155 160

Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp
165 170 175

Val Thr Leu

<210> 268
<211> 284
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 268

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
225 230 235 240

Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala Ile Gly
245 250 255

Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly Ala Trp
260 265 270

Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
275 280

<210> 269
<211> 260
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 269

Leu Ser Val Gln Gln Gly Pro Asn Leu Leu Gln Val Arg Gln Gly Ser
1 5 10 15

Gln Ala Thr Leu Val Cys Gln Val Asp Gln Ala Thr Ala Trp Glu Arg
20 25 30

Leu Arg Val Lys Trp Thr Lys Asp Gly Ala Ile Leu Cys Gln Pro Tyr
35 40 45

Ile Thr Asn Gly Ser Leu Ser Leu Gly Val Cys Gly Pro Gln Gly Arg
50 55 60

Leu Ser Trp Gln Ala Pro Ser His Leu Thr Leu Gln Leu Asp Pro Val
65 70 75 80

Ser Leu Asn His Ser Gly Ala Tyr Val Cys Trp Ala Ala Val Glu Ile
85 90 95

Pro Glu Leu Glu Glu Ala Glu Gly Asn Ile Thr Arg Leu Phe Val Asp
100 105 110

Pro Asp Asp Pro Thr Gln Asn Arg Asn Arg Ile Ala Ser Phe Pro Gly
115 120 125

Phe Leu Phe Val Leu Leu Gly Val Gly Ser Met Gly Val Ala Ala Ile
130 135 140

Val Trp Gly Ala Trp Phe Trp Gly Arg Arg Ser Cys Gln Gln Arg Asp
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Pro Gly Asn Ala Phe Tyr Ser Asn Val Leu Tyr Arg
165 170 175

Pro Arg Gly Ala Pro Lys Lys Ser Glu Asp Cys Ser Gly Glu Gly Lys
180 185 190

Asp Gln Arg Gly Gln Ser Ile Tyr Ser Thr Ser Phe Pro Gln Pro Ala
195 200 205

Pro Arg Gln Pro His Leu Ala Ser Arg Pro Cys Pro Ser Pro Arg Pro
210 215 220

Cys Pro Ser Pro Arg Pro Gly His Pro Val Ser Met Val Arg Val Ser
225 230 235 240

Pro Arg Pro Ser Pro Thr Gln Gln Pro Arg Pro Lys Gly Phe Pro Lys
245 250 255

Val Gly Glu Glu
260

<210> 270
<211> 257

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 270

Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu Ile Asn Ser Gln
1 5 10 15

Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val Ser Asp Cys Thr
20 25 30

Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Gly Glu Ser Glu Phe Leu
35 40 45

Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr His Cys His Gln His Lys Tyr Cys Asp
50 55 60

Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr Ser Glu Thr Asp
65 70 75 80

Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Trp His Cys Thr Ser Glu Ala Cys
85 90 95

Glu Ser Cys Val Leu His Arg Ser Cys Ser Pro Gly Phe Gly Val Lys
100 105 110

Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu Pro Cys Pro Val
115 120 125

Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys Cys His Pro Trp
130 135 140

Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln Ala Gly Thr Asn
145 150 155 160

Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Leu Arg Ala Leu Val
165 170 175

Val Ile Pro Ile Ile Phe Gly Ile Leu Phe Ala Ile Leu Leu Val Leu
180 185 190

Val Phe Ile Lys Lys Val Ala Lys Lys Pro Thr Asn Lys Ala Pro His
195 200 205

Pro Lys Gln Glu Pro Gln Glu Ile Asn Phe Pro Asp Asp Leu Pro Gly
210 215 220

Ser Asn Thr Ala Ala Pro Val Gln Glu Thr Leu His Gly Cys Gln Pro
225 230 235 240

Val Thr Gln Glu Asp Gly Lys Glu Ser Arg Ile Ser Val Gln Glu Arg
245 250 255

Gln

<210> 271
<211> 216
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 271

Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys
20 25 30

Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met
35 40 45

Cys Val Gln Pro Glu Phe His Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys
50 55 60

Arg His His Pro Cys Pro Pro Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys
65 70 75 80

Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser
85 90 95

Gly Gly His Glu Gly His Cys Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe
100 105 110

Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys
115 120 125

Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala Glu Pro Leu Gly Trp Leu Thr Val Val
130 135 140

Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu
145 150 155 160

Gly Leu His Ile Trp Gln Leu Arg Ser Gln Cys Met Trp Pro Arg Glu
165 170 175

Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala Arg Ser
180 185 190

Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Ser Ala Glu Glu Lys

195 200 205

Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val
210 215

<210> 272
<211> 254
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 272

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
1 5 10 15

Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val
20 25 30

Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
35 40 45

Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
50 55 60

Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
65 70 75 80

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
85 90 95

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
100 105 110

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

115 120 125

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
130 135 140

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
145 150 155 160

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
165 170 175

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
180 185 190

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
195 200 205

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
210 215 220

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
225 230 235 240

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
245 250

<210> 273
<211> 183
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 273

Met Glu Arg Val Gln Pro Leu Glu Glu Asn Val Gly Asn Ala Ala Arg

1 5 10 15

Pro Arg Phe Glu Arg Asn Lys Leu Leu Leu Val Ala Ser Val Ile Gln
20 25 30

Gly Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Thr Tyr Ile Cys Leu His Phe Ser
35 40 45

Ala Leu Gln Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Ile Gln Ser Ile Lys Val
50 55 60

Gln Phe Thr Glu Tyr Lys Lys Glu Lys Gly Phe Ile Leu Thr Ser Gln
65 70 75 80

Lys Glu Asp Glu Ile Met Lys Val Gln Asn Asn Ser Val Ile Ile Asn
85 90 95

Cys Asp Gly Phe Tyr Leu Ile Ser Leu Lys Gly Tyr Phe Ser Gln Glu
100 105 110

Val Asn Ile Ser Leu His Tyr Gln Lys Asp Glu Glu Pro Leu Phe Gln
115 120 125

Leu Lys Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr
130 135 140

Tyr Lys Asp Lys Val Tyr Leu Asn Val Thr Thr Asp Asn Thr Ser Leu
145 150 155 160

Asp Asp Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn
165 170 175

Pro Gly Glu Phe Cys Val Leu
180

<210> 274
<211> 155
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 274

Gln Arg Phe Ala Gln Ala Gln Gln Gln Leu Pro Leu Glu Ser Leu Gly
1 5 10 15

Trp Asp Val Ala Glu Leu Gln Leu Asn His Thr Gly Pro Gln Gln Asp
20 25 30

Pro Arg Leu Tyr Trp Gln Gly Gly Pro Ala Leu Gly Arg Ser Phe Leu
35 40 45

His Gly Pro Glu Leu Asp Lys Gly Gln Leu Arg Ile His Arg Asp Gly
50 55 60

Ile Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu Ala Ile Cys Ser Ser Thr
65 70 75 80

Thr Ala Ser Arg His His Pro Thr Thr Leu Ala Val Gly Ile Cys Ser
85 90 95

Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu Leu Arg Leu Ser Phe His Gln Gly
100 105 110

Cys Thr Ile Ala Ser Gln Arg Leu Thr Pro Leu Ala Arg Gly Asp Thr
115 120 125

Leu Cys Thr Asn Leu Thr Gly Thr Leu Leu Pro Ser Arg Asn Thr Asp
130 135 140

Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Val Arg Pro
145 150 155

<210> 275
<211> 240
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 275

Met Ile Glu Thr Tyr Asn Gln Thr Ser Pro Arg Ser Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Leu Pro Ile Ser Met Lys Ile Phe Met Tyr Leu Leu Thr Val Phe Leu
20 25 30

Ile Thr Gln Met Ile Gly Ser Ala Leu Phe Ala Val Tyr Leu His Arg
35 40 45

Arg Leu Asp Lys Ile Glu Asp Glu Arg Asn Leu His Glu Asp Phe Val
50 55 60

Phe Met Lys Thr Ile Gln Arg Cys Asn Thr Gly Glu Arg Ser Leu Ser
65 70 75 80

Leu Leu Asn Cys Glu Glu Ile Lys Ser Gln Phe Glu Gly Phe Val Lys
85 90 95

Asp Ile Met Leu Asn Lys Glu Glu Thr Lys Lys Glu Asn Ser Phe Glu
100 105 110

Met Gln Lys Val Leu Gln Trp Ala Glu Lys Gly Tyr Tyr Thr Met Ser
115 120 125

Asn Asn Leu Val Thr Leu Glu Asn Gly Lys Gln Leu Thr Val Lys Arg
130 135 140

Gln Gly Leu Tyr Tyr Ile Tyr Ala Gln Val Thr Phe Cys Ser Asn Arg
145 150 155 160

Glu Ala Ser Ser Gln Ala Pro Phe Ile Ala Ser Leu Cys Leu Lys Ser
165 170 175

Pro Gly Arg Phe Glu Arg Ile Leu Leu Arg Ala Ala Asn Thr His Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Pro Cys Gly Gln Gln Ser Ile His Leu Gly Gly Val Phe
195 200 205

Glu Leu Gln Pro Gly Ala Ser Val Phe Val Asn Val Thr Asp Pro Ser
210 215 220

Gln Val Ser His Gly Thr Gly Phe Thr Ser Phe Gly Leu Leu Lys Leu
225 230 235 240

<210> 276
<211> 393
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 276

Gln Gly Gly Thr Arg Ser Pro Arg Cys Asp Cys Ala Gly Asp Phe His
1 5 10 15

Lys Lys Ile Gly Leu Phe Cys Cys Arg Gly Cys Pro Ala Gly His Tyr
20 25 30

Leu Lys Ala Pro Cys Thr Glu Pro Cys Gly Asn Ser Thr Cys Leu Val
35 40 45

Cys Pro Gln Asp Thr Phe Leu Ala Trp Glu Asn His His Asn Ser Glu
50 55 60

Cys Ala Arg Cys Gln Ala Cys Asp Glu Gln Ala Ser Gln Val Ala Leu
65 70 75 80

Glu Asn Cys Ser Ala Val Ala Asp Thr Arg Cys Gly Cys Lys Pro Gly
85 90 95

Trp Phe Val Glu Cys Gln Val Ser Gln Cys Val Ser Ser Ser Pro Phe
100 105 110

Tyr Cys Gln Pro Cys Leu Asp Cys Gly Ala Leu His Arg His Thr Arg
115 120 125

Leu Leu Cys Ser Arg Arg Asp Thr Asp Cys Gly Thr Cys Leu Pro Gly
130 135 140

Phe Tyr Glu His Gly Asp Gly Cys Val Ser Cys Pro Thr Ser Thr Leu
145 150 155 160

Gly Ser Cys Pro Glu Arg Cys Ala Ala Val Cys Gly Trp Arg Gln Met
165 170 175

Phe Trp Val Gln Val Leu Leu Ala Gly Leu Val Val Pro Leu Leu Leu
180 185 190

Gly Ala Thr Leu Thr Tyr Thr Tyr Arg His Cys Trp Pro His Lys Pro
195 200 205

Leu Val Thr Ala Asp Glu Ala Gly Met Glu Ala Leu Thr Pro Pro Pro
210 215 220

Ala Thr His Leu Ser Pro Leu Asp Ser Ala His Thr Leu Leu Ala Pro
225 230 235 240

Pro Asp Ser Ser Glu Lys Ile Cys Thr Val Gln Leu Val Gly Asn Ser
245 250 255

Trp Thr Pro Gly Tyr Pro Glu Thr Gln Glu Ala Leu Cys Pro Gln Val
260 265 270

Thr Trp Ser Trp Asp Gln Leu Pro Ser Arg Ala Leu Gly Pro Ala Ala
275 280 285

Ala Pro Thr Leu Ser Pro Glu Ser Pro Ala Gly Ser Pro Ala Met Met
290 295 300

Leu Gln Pro Gly Pro Gln Leu Tyr Asp Val Met Asp Ala Val Pro Ala
305 310 315 320

Arg Arg Trp Lys Glu Phe Val Arg Thr Leu Gly Leu Arg Glu Ala Glu
325 330 335

Ile Glu Ala Val Glu Val Glu Ile Gly Arg Phe Arg Asp Gln Gln Tyr
340 345 350

Glu Met Leu Lys Arg Trp Arg Gln Gln Gln Pro Ala Gly Leu Gly Ala
355 360 365

Val Tyr Ala Ala Leu Glu Arg Met Gly Leu Asp Gly Cys Val Glu Asp
370 375 380

Leu Arg Ser Arg Leu Gln Arg Gly Pro
385 390

<210> 277
<211> 240
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 277

Met Glu Glu Ser Val Val Arg Pro Ser Val Phe Val Val Asp Gly Gln
1 5 10 15

Thr Asp Ile Pro Phe Thr Arg Leu Gly Arg Ser His Arg Arg Gln Ser
20 25 30

Cys Ser Val Ala Arg Val Gly Leu Gly Leu Leu Leu Leu Leu Met Gly
35 40 45

Ala Gly Leu Ala Val Gln Gly Trp Phe Leu Leu Gln Leu His Trp Arg
50 55 60

Leu Gly Glu Met Val Thr Arg Leu Pro Asp Gly Pro Ala Gly Ser Trp
65 70 75 80

Glu Gln Leu Ile Gln Glu Arg Arg Ser His Glu Val Asn Pro Ala Ala
85 90 95

His Leu Thr Gly Ala Asn Ser Ser Leu Thr Gly Ser Gly Gly Pro Leu
100 105 110

Leu Trp Glu Thr Gln Leu Gly Leu Ala Phe Leu Arg Gly Leu Ser Tyr
115 120 125

His Asp Gly Ala Leu Val Val Thr Lys Ala Gly Tyr Tyr Tyr Ile Tyr
130 135 140

Ser Lys Val Gln Leu Gly Gly Val Gly Cys Pro Leu Gly Leu Ala Ser
145 150 155 160

Thr Ile Thr His Gly Leu Tyr Lys Arg Thr Pro Arg Tyr Pro Glu Glu
165 170 175

Leu Glu Leu Leu Val Ser Gln Gln Ser Pro Cys Gly Arg Ala Thr Ser
180 185 190

Ser Ser Arg Val Trp Trp Asp Ser Ser Phe Leu Gly Gly Val Val His
195 200 205

Leu Glu Ala Gly Glu Lys Val Val Val Arg Val Leu Asp Glu Arg Leu
210 215 220

Val Arg Leu Arg Asp Gly Thr Arg Ser Tyr Phe Gly Ala Phe Met Val
225 230 235 240

<210> 278
<211> 199
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 278

Met Thr Leu His Pro Ser Pro Ile Thr Cys Glu Phe Leu Phe Ser Thr
1 5 10 15

Ala Leu Ile Ser Pro Lys Met Cys Leu Ser His Leu Glu Asn Met Pro
20 25 30

Leu Ser His Ser Arg Thr Gln Gly Ala Gln Arg Ser Ser Trp Lys Leu
35 40 45

Trp Leu Phe Cys Ser Ile Val Met Leu Leu Phe Leu Cys Ser Phe Ser
50 55 60

Trp Leu Ile Phe Ile Phe Leu Gln Leu Glu Thr Ala Lys Glu Pro Cys
65 70 75 80

Met Ala Lys Phe Gly Pro Leu Pro Ser Lys Trp Gln Met Ala Ser Ser
85 90 95

Glu Pro Pro Cys Val Asn Lys Val Ser Asp Trp Lys Leu Glu Ile Leu
100 105 110

Gln Asn Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Gly Gln Val Ala Pro Asn Ala Asn
115 120 125

Tyr Asn Asp Val Ala Pro Phe Glu Val Arg Leu Tyr Lys Asn Lys Asp
130 135 140

Met Ile Gln Thr Leu Thr Asn Lys Ser Lys Ile Gln Asn Val Gly Gly
145 150 155 160

Thr Tyr Glu Leu His Val Gly Asp Thr Ile Asp Leu Ile Phe Asn Ser
165 170 175

Glu His Gln Val Leu Lys Asn Asn Thr Tyr Trp Gly Ile Ile Leu Leu

180 185 190

Ala Asn Pro Gln Phe Ile Ser
195

<210> 279
<211> 277
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 279

Met Cys Val Gly Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Cys Ala Ala Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Gly Leu Gly Leu Ser Thr Val Thr Gly Leu His Cys Val
20 25 30

Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His Glu Cys Arg Pro
35 40 45

Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln Asn Thr Val Cys
50 55 60

Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val Ser Ser Lys Pro
65 70 75 80

Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly Ser Glu Arg Lys
85 90 95

Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg Cys Arg Ala Gly
100 105 110

Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys

115 120 125

Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp
130 135 140

Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln Pro Ala Ser Asn
145 150 155 160

Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro
165 170 175

Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr
180 185 190

Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu
195 200 205

Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val
210 215 220

Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu
225 230 235 240

Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser
260 265 270

Thr Leu Ala Lys Ile
275

<210> 280
<211> 260
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 280

Met Ala Arg Pro His Pro Trp Trp Leu Cys Val Leu Gly Thr Leu Val
1 5 10 15

Gly Leu Ser Ala Thr Pro Ala Pro Lys Ser Cys Pro Glu Arg His Tyr
20 25 30

Trp Ala Gln Gly Lys Leu Cys Cys Gln Met Cys Glu Pro Gly Thr Phe
35 40 45

Leu Val Lys Asp Cys Asp Gln His Arg Lys Ala Ala Gln Cys Asp Pro
50 55 60

Cys Ile Pro Gly Val Ser Phe Ser Pro Asp His His Thr Arg Pro His
65 70 75 80

Cys Glu Ser Cys Arg His Cys Asn Ser Gly Leu Leu Val Arg Asn Cys
85 90 95

Thr Ile Thr Ala Asn Ala Glu Cys Ala Cys Arg Asn Gly Trp Gln Cys
100 105 110

Arg Asp Lys Glu Cys Thr Glu Cys Asp Pro Leu Pro Asn Pro Ser Leu
115 120 125

Thr Ala Arg Ser Ser Gln Ala Leu Ser Pro His Pro Gln Pro Thr His
130 135 140

Leu Pro Tyr Val Ser Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala Gly His Met
145 150 155 160

Gln Thr Leu Ala Asp Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr Leu Ser Thr
165 170 175

His Trp Pro Pro Gln Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe Ile Arg Ile
180 185 190

Leu Val Ile Phe Ser Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu Ala Gly Ala
195 200 205

Leu Phe Leu His Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser
210 215 220

Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys His Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu
225 230 235 240

Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro
245 250 255

Ala Cys Ser Pro
260

<210> 281
<211> 255
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 281

Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu
1 5 10 15

Asn Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro
20 25 30

Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys
35 40 45

Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile
50 55 60

Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser
65 70 75 80

Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly
85 90 95

Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu
100 105 110

Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln
115 120 125

Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys
130 135 140

Ser Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro
145 150 155 160

Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala
165 170 175

Pro Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu
180 185 190

Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu
195 200 205

Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
210 215 220

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
225 230 235 240

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
245 250 255

<210> 282
<211> 216
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 282

Met Gly Trp Ile Arg Gly Arg Arg Ser Arg His Ser Trp Glu Met Ser
1 5 10 15

Glu Phe His Asn Tyr Asn Leu Asp Leu Lys Lys Ser Asp Phe Ser Thr
20 25 30

Arg Trp Gln Lys Gln Arg Cys Pro Val Val Lys Ser Lys Cys Arg Glu
35 40 45

Asn Ala Ser Pro Phe Phe Phe Cys Cys Phe Ile Ala Val Ala Met Gly
50 55 60

Ile Arg Phe Ile Ile Met Val Ala Ile Trp Ser Ala Val Phe Leu Asn
65 70 75 80

Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Cys
85 90 95

Gly Pro Cys Pro Lys Asn Trp Ile Cys Tyr Lys Asn Asn Cys Tyr Gln
100 105 110

Phe Phe Asp Glu Ser Lys Asn Trp Tyr Glu Ser Gln Ala Ser Cys Met
115 120 125

Ser Gln Asn Ala Ser Leu Leu Lys Val Tyr Ser Lys Glu Asp Gln Asp
130 135 140

Leu Leu Lys Leu Val Lys Ser Tyr His Trp Met Gly Leu Val His Ile
145 150 155 160

Pro Thr Asn Gly Ser Trp Gln Trp Glu Asp Gly Ser Ile Leu Ser Pro
165 170 175

Asn Leu Leu Thr Ile Ile Glu Met Gln Lys Gly Asp Cys Ala Leu Tyr
180 185 190

Ala Ser Ser Phe Lys Gly Tyr Ile Glu Asn Cys Ser Thr Pro Asn Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Met Gln Arg Thr Val
210 215

<210> 283
<211> 194
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 283

```
Gln Gly His Leu Val His Met Thr Val Val Ser Gly Ser Asn Val Thr
1               5                  10                  15

Leu Asn Ile Ser Glu Ser Leu Pro Glu Asn Tyr Lys Gln Leu Thr Trp
            20                  25                  30

Phe Tyr Thr Phe Asp Gln Lys Ile Val Glu Trp Asp Ser Arg Lys Ser
        35                  40                  45

Lys Tyr Phe Glu Ser Lys Phe Lys Gly Arg Val Arg Leu Asp Pro Gln
    50                  55                  60

Ser Gly Ala Leu Tyr Ile Ser Lys Val Gln Lys Glu Asp Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Met Arg Val Leu Lys Lys Thr Gly Asn Glu Gln Glu Trp Lys
                85                  90                  95

Ile Lys Leu Gln Val Leu Asp Pro Val Pro Lys Pro Val Ile Lys Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Ile Glu Asp Met Asp Asp Asn Cys Tyr Leu Lys Leu Ser Cys
        115                 120                 125

Val Ile Pro Gly Glu Ser Val Asn Tyr Thr Trp Tyr Gly Asp Lys Arg
    130                 135                 140

Pro Phe Pro Lys Glu Leu Gln Asn Ser Val Leu Glu Thr Thr Leu Met
145                 150                 155                 160

Pro His Asn Tyr Ser Arg Cys Tyr Thr Cys Gln Val Ser Asn Ser Val
                165                 170                 175
```

Ser Ser Lys Asn Gly Thr Val Cys Leu Ser Pro Pro Cys Thr Leu Ala
180 185 190

Arg Ser

<210> 284
<211> 318
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 284

Glu Glu Val Leu Trp His Thr Ser Val Pro Phe Ala Glu Asn Met Ser
1 5 10 15

Leu Glu Cys Val Tyr Pro Ser Met Gly Ile Leu Thr Gln Val Glu Trp
20 25 30

Phe Lys Ile Gly Thr Gln Gln Asp Ser Ile Ala Ile Phe Ser Pro Thr
35 40 45

His Gly Met Val Ile Arg Lys Pro Tyr Ala Glu Arg Val Tyr Phe Leu
50 55 60

Asn Ser Thr Met Ala Ser Asn Asn Met Thr Leu Phe Phe Arg Asn Ala
65 70 75 80

Ser Glu Asp Asp Val Gly Tyr Tyr Ser Cys Ser Leu Tyr Thr Tyr Pro
85 90 95

Gln Gly Thr Trp Gln Lys Val Ile Gln Val Val Gln Ser Asp Ser Phe
100 105 110

Glu Ala Ala Val Pro Ser Asn Ser His Ile Val Ser Glu Pro Gly Lys
115 120 125

Asn Val Thr Leu Thr Cys Gln Pro Gln Met Thr Trp Pro Val Gln Ala
130 135 140

Val Arg Trp Glu Lys Ile Gln Pro Arg Gln Ile Asp Leu Leu Thr Tyr
145 150 155 160

Cys Asn Leu Val His Gly Arg Asn Phe Thr Ser Lys Phe Pro Arg Gln
165 170 175

Ile Val Ser Asn Cys Ser His Gly Arg Trp Ser Val Ile Val Ile Pro
180 185 190

Asp Val Thr Val Ser Asp Ser Gly Leu Tyr Arg Cys Tyr Leu Gln Ala
195 200 205

Ser Ala Gly Glu Asn Glu Thr Phe Val Met Arg Leu Thr Val Ala Glu
210 215 220

Gly Lys Thr Asp Asn Gln Tyr Thr Leu Phe Val Ala Gly Gly Thr Val
225 230 235 240

Leu Leu Leu Leu Phe Val Ile Ser Ile Thr Thr Ile Ile Val Ile Phe
245 250 255

Leu Asn Arg Arg Arg Arg Arg Glu Arg Arg Asp Leu Phe Thr Glu Ser
260 265 270

Trp Asp Thr Gln Lys Ala Pro Asn Asn Tyr Arg Ser Pro Ile Ser Thr

275 280 285

Ser Gln Pro Thr Asn Gln Ser Met Asp Asp Thr Arg Glu Asp Ile Tyr
290 295 300

Val Asn Tyr Pro Thr Phe Ser Arg Arg Pro Lys Thr Arg Val
305 310 315

<210> 285
<211> 360
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 285

Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly
1 5 10 15

Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu Val His Leu Asp Gly Gln Pro
20 25 30

Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln
35 40 45

Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg
50 55 60

Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu Arg Met Thr Leu Ala His Ile
65 70 75 80

Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys
85 90 95

Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr

100 105 110

Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr
115 120 125

Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr Leu Ala Met Asn Val Arg Asn
130 135 140

Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr Lys Thr His Tyr His Ala Met
145 150 155 160

His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val
165 170 175

Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met Val Asn Val Thr Arg Ser Glu
180 185 190

Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr
195 200 205

Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser Trp Arg Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser
210 215 220

His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr
225 230 235 240

Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly Asn His Ser Thr His Pro Val
260 265 270

Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln Ser His Trp Gln Thr Phe His
275 280 285

Val Ser Ala Val Ala Ala Ala Ala Ile Phe Val Ile Ile Ile Phe Tyr
290 295 300

Val Arg Cys Cys Lys Lys Lys Thr Ser Ala Ala Glu Gly Pro Glu Leu
305 310 315 320

Val Ser Leu Gln Val Leu Asp Gln His Pro Val Gly Thr Ser Asp His
325 330 335

Arg Asp Ala Thr Gln Leu Gly Phe Gln Pro Leu Met Ser Asp Leu Gly
340 345 350

Ser Thr Gly Ser Thr Glu Gly Ala
355 360

<210> 286
<211> 279
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 286

Phe Lys Val Ala Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln
1 5 10 15

Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His
20 25 30

Asp Val Thr Phe Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg Ser Ser Arg Gly Glu Val
35 40 45

Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg Asn Leu Thr Phe Gln Asp
50 55 60

Leu His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala Asn Thr Ser His Asp
65 70 75 80

Leu Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn
85 90 95

Phe Ser Ile Thr Met Arg Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu Tyr
100 105 110

Cys Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His His His Ser Glu His Arg Val
115 120 125

His Gly Ala Met Glu Leu Gln Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser
130 135 140

Asn Cys Val Val Tyr Pro Ser Ser Ser Gln Asp Ser Glu Asn Ile Thr
145 150 155 160

Ala Ala Ala Leu Ala Thr Gly Ala Cys Ile Val Gly Ile Leu Cys Leu
165 170 175

Pro Leu Ile Leu Leu Leu Val Tyr Lys Gln Arg Gln Ala Ala Ser Asn
180 185 190

Arg Arg Ala Gln Glu Leu Val Arg Met Asp Ser Asn Ile Gln Gly Ile
195 200 205

Glu Asn Pro Gly Phe Glu Ala Ser Pro Pro Ala Gln Gly Ile Pro Glu
210 215 220

Ala Lys Val Arg His Pro Leu Ser Tyr Val Ala Gln Arg Gln Pro Ser
225 230 235 240

Glu Ser Gly Arg His Leu Leu Ser Glu Pro Ser Thr Pro Leu Ser Pro
245 250 255

Pro Gly Pro Gly Asp Val Phe Phe Pro Ser Leu Asp Pro Val Pro Asp
260 265 270

Ser Pro Asn Phe Glu Val Ile
275

<210> 287
<211> 432
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 287

Lys Gln Ser Glu Asp Phe Arg Val Ile Gly Pro Ala His Pro Ile Leu
1 5 10 15

Ala Gly Val Gly Glu Asp Ala Leu Leu Thr Cys Gln Leu Leu Pro Lys
20 25 30

Arg Thr Thr Met His Val Glu Val Arg Trp Tyr Arg Ser Glu Pro Ser
35 40 45

Thr Pro Val Phe Val His Arg Asp Gly Val Glu Val Thr Glu Met Gln
50 55 60

Met Glu Glu Tyr Arg Gly Trp Val Glu Trp Ile Glu Asn Gly Ile Ala
65 70 75 80

Lys Gly Asn Val Ala Leu Lys Ile His Asn Ile Gln Pro Ser Asp Asn
85 90 95

Gly Gln Tyr Trp Cys His Phe Gln Asp Gly Asn Tyr Cys Gly Glu Thr
100 105 110

Ser Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Leu Gly Ser Ala Pro Ser Ile His
115 120 125

Met Glu Gly Pro Gly Glu Ser Gly Val Gln Leu Val Cys Thr Ala Arg
130 135 140

Gly Trp Phe Pro Glu Pro Gln Val Tyr Trp Glu Asp Ile Arg Gly Glu
145 150 155 160

Lys Leu Leu Ala Val Ser Glu His Arg Ile Gln Asp Lys Asp Gly Leu
165 170 175

Phe Tyr Ala Glu Ala Thr Leu Val Val Arg Asn Ala Ser Ala Glu Ser
180 185 190

Val Ser Cys Leu Val His Asn Pro Val Leu Thr Glu Glu Lys Gly Ser
195 200 205

Val Ile Ser Leu Pro Glu Lys Leu Gln Thr Glu Leu Ala Ser Leu Lys
210 215 220

Val Asn Gly Pro Ser Gln Pro Ile Leu Val Arg Val Gly Glu Asp Ile
225 230 235 240

Gln Leu Thr Cys Tyr Leu Ser Pro Lys Ala Asn Ala Gln Ser Met Glu
245 250 255

Val Arg Trp Asp Arg Ser His Arg Tyr Pro Ala Val His Val Tyr Met
260 265 270

Asp Gly Asp His Val Ala Gly Glu Gln Met Ala Glu Tyr Arg Gly Arg
275 280 285

Thr Val Leu Val Ser Asp Ala Ile Asp Glu Gly Arg Leu Thr Leu Gln
290 295 300

Ile Leu Ser Ala Arg Pro Ser Asp Asp Gly Gln Tyr Arg Cys Leu Phe
305 310 315 320

Glu Lys Asp Asp Val Tyr Gln Glu Ala Ser Leu Asp Leu Lys Val Val
325 330 335

Ser Leu Gly Ser Ser Pro Leu Ile Thr Val Glu Gly Gln Glu Asp Gly
340 345 350

Glu Met Gln Pro Met Cys Ser Ser Asp Gly Trp Phe Pro Gln Pro His
355 360 365

Val Pro Trp Arg Asp Met Glu Gly Lys Thr Ile Pro Ser Ser Ser Gln
370 375 380

Ala Leu Thr Gln Gly Ser His Gly Leu Phe His Val Gln Thr Leu Leu
385 390 395 400

Arg Val Thr Asn Ile Ser Ala Val Asp Val Thr Cys Ser Ile Ser Ile
405 410 415

Pro Phe Leu Gly Glu Glu Lys Ile Ala Thr Phe Ser Leu Ser Gly Trp

420 425 430

<210> 288
<211> 506
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 288

Leu Glu Val Gln Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr
1 5 10 15

Asp Ala Thr Leu Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu
20 25 30

Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val
35 40 45

His Ser Phe Ala Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg
50 55 60

Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg
65 70 75 80

Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val
85 90 95

Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala
100 105 110

Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg
115 120 125

Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Gln Gly Tyr Pro

130 135 140

Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly
145 150 155 160

Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val
165 170 175

His Ser Ile Leu Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys
180 185 190

Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Ser Ser Val Thr
195 200 205

Ile Thr Pro Gln Arg Ser Pro Thr Gly Ala Val Glu Val Gln Val Pro
210 215 220

Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Arg Cys
225 230 235 240

Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile
245 250 255

Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr Glu Gly
260 265 270

Arg Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp
275 280 285

Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val
290 295 300

Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly
305 310 315 320

Ser Ala Ala Val Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser
325 330 335

Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr
340 345 350

Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp
355 360 365

Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln
370 375 380

Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val
385 390 395 400

Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val
405 410 415

Leu Gln Gln Asp Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met
420 425 430

Thr Phe Pro Pro Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser Val Cys
435 440 445

Leu Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg Lys Ile
450 455 460

Lys Gln Ser Cys Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln Asp Gly
465 470 475 480

Glu Gly Glu Gly Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His Ser Asp
485 490 495

Ser Lys Glu Asp Asp Gly Gln Glu Ile Ala
500 505

<210> 289
<211> 258
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 289

Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr
1 5 10 15

Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys
20 25 30

Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu
35 40 45

Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp
50 55 60

Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe
65 70 75 80

Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val
85 90 95

Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys
100 105 110

Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met
115 120 125

Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys
130 135 140

Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln
145 150 155 160

Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu
165 170 175

Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn
180 185 190

Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala
195 200 205

Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg
210 215 220

Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser
225 230 235 240

Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met
245 250 255

Leu Lys

<210> 290
<211> 245

<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 290

Leu Pro Ser Cys Lys Glu Asp Glu Tyr Pro Val Gly Ser Glu Cys Cys
1 5 10 15

Pro Lys Cys Ser Pro Gly Tyr Arg Val Lys Glu Ala Cys Gly Glu Leu
20 25 30

Thr Gly Thr Val Cys Glu Pro Cys Pro Pro Gly Thr Tyr Ile Ala His
35 40 45

Leu Asn Gly Leu Ser Lys Cys Leu Gln Cys Gln Met Cys Asp Pro Ala
50 55 60

Met Gly Leu Arg Ala Ser Arg Asn Cys Ser Arg Thr Glu Asn Ala Val
65 70 75 80

Cys Gly Cys Ser Pro Gly His Phe Cys Ile Val Gln Asp Gly Asp His
85 90 95

Cys Ala Ala Cys Arg Ala Tyr Ala Thr Ser Ser Pro Gly Gln Arg Val
100 105 110

Gln Lys Gly Gly Thr Glu Ser Gln Asp Thr Leu Cys Gln Asn Cys Pro
115 120 125

Pro Gly Thr Phe Ser Pro Asn Gly Thr Leu Glu Glu Cys Gln His Gln
130 135 140

Thr Lys Cys Ser Trp Leu Val Thr Lys Ala Gly Ala Gly Thr Ser Ser
145 150 155 160

Ser His Trp Val Trp Trp Phe Leu Ser Gly Ser Leu Val Ile Val Ile
165 170 175

Val Cys Ser Thr Val Gly Leu Ile Ile Cys Val Lys Arg Arg Lys Pro
180 185 190

Arg Gly Asp Val Val Lys Val Ile Val Ser Val Gln Arg Lys Arg Gln
195 200 205

Glu Ala Glu Gly Glu Ala Thr Val Ile Glu Ala Leu Gln Ala Pro Pro
210 215 220

Asp Val Thr Thr Val Ala Val Glu Glu Thr Ile Pro Ser Phe Thr Gly
225 230 235 240

Arg Ser Pro Asn His
245

<210> 291
<211> 392
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 291

Ile Phe Pro Leu Ala Phe Phe Ile Tyr Val Pro Met Asn Glu Gln Ile
1 5 10 15

Val Ile Gly Arg Leu Asp Glu Asp Ile Ile Leu Pro Ser Ser Phe Glu
20 25 30

Arg Gly Ser Glu Val Val Ile His Trp Lys Tyr Gln Asp Ser Tyr Lys
35 40 45

Val His Ser Tyr Tyr Lys Gly Ser Asp His Leu Glu Ser Gln Asp Pro
50 55 60

Arg Tyr Ala Asn Arg Thr Ser Leu Phe Tyr Asn Glu Ile Gln Asn Gly
65 70 75 80

Asn Ala Ser Leu Phe Phe Arg Arg Val Ser Leu Leu Asp Glu Gly Ile
85 90 95

Tyr Thr Cys Tyr Val Gly Thr Ala Ile Gln Val Ile Thr Asn Lys Val
100 105 110

Val Leu Lys Val Gly Val Phe Leu Thr Pro Val Met Lys Tyr Glu Lys
115 120 125

Arg Asn Thr Asn Ser Phe Leu Ile Cys Ser Val Leu Ser Val Tyr Pro
130 135 140

Arg Pro Ile Ile Thr Trp Lys Met Asp Asn Thr Pro Ile Ser Glu Asn
145 150 155 160

Asn Met Glu Glu Thr Gly Ser Leu Asp Ser Phe Ser Ile Asn Ser Pro
165 170 175

Leu Asn Ile Thr Gly Ser Asn Ser Ser Tyr Glu Cys Thr Ile Glu Asn
180 185 190

Ser Leu Leu Lys Gln Thr Trp Thr Gly Arg Trp Thr Met Lys Asp Gly
195 200 205

Leu His Lys Met Gln Ser Glu His Val Ser Leu Ser Cys Gln Pro Val

210 215 220

Asn Asp Tyr Phe Ser Pro Asn Gln Asp Phe Lys Val Thr Trp Ser Arg
225 230 235 240

Met Lys Ser Gly Thr Phe Ser Val Leu Ala Tyr Tyr Leu Ser Ser Ser
245 250 255

Gln Asn Thr Ile Ile Asn Glu Ser Arg Phe Ser Trp Asn Lys Glu Leu
260 265 270

Ile Asn Gln Ser Asp Phe Ser Met Asn Leu Met Asp Leu Asn Leu Ser
275 280 285

Asp Ser Gly Glu Tyr Leu Cys Asn Ile Ser Ser Asp Glu Tyr Thr Leu
290 295 300

Leu Thr Ile His Thr Val His Val Glu Pro Ser Gln Glu Thr Ala Ser
305 310 315 320

His Asn Lys Gly Leu Trp Ile Leu Val Pro Ser Ala Ile Leu Ala Ala
325 330 335

Phe Leu Leu Ile Trp Ser Val Lys Cys Cys Arg Ala Gln Leu Glu Ala
340 345 350

Arg Arg Ser Arg His Pro Ala Asp Gly Ala Gln Gln Glu Arg Cys Cys
355 360 365

Val Pro Pro Gly Glu Arg Cys Pro Ser Ala Pro Asp Asn Gly Glu Glu
370 375 380

Asn Val Pro Leu Ser Gly Lys Val
385 390

<210> 292
<211> 188
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 292

Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg
1 5 10 15

Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr
20 25 30

Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu
35 40 45

Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp
50 55 60

Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr
65 70 75 80

Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val
85 90 95

Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr
100 105 110

Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp Phe Leu
115 120 125

Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe Tyr Ser Phe
130 135 140

Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys Arg Ser Pro
145 150 155 160

Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu Pro Glu Cys
165 170 175

Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
180 185

<210> 293
<211> 497
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 293

Val Pro Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys
1 5 10 15

Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly
20 25 30

Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro
35 40 45

Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp
50 55 60

Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly
65 70 75 80

Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu
85 90 95

Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg
100 105 110

Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg
115 120 125

Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr
130 135 140

Ala Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn
145 150 155 160

Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg
165 170 175

Asn Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His
180 185 190

Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser
195 200 205

Gly Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser
210 215 220

Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu
225 230 235 240

Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu
245 250 255

Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro
260 265 270

Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe
275 280 285

Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr
290 295 300

Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu
305 310 315 320

Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu
325 330 335

Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe
340 345 350

Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro
355 360 365

Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys
370 375 380

Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr
385 390 395 400

Glu Leu Ser Ser Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala
405 410 415

Leu Pro Ala Gly His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser
420 425 430

Leu Leu Leu Leu Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg
435 440 445

Gln Trp Arg Pro Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro
450 455 460

Pro Gln Ala Gln Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro
465 470 475 480

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln
485 490 495

Leu

<210> 294
<211> 259
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 294

Lys Glu Ser Cys Asp Val Gln Leu Tyr Ile Lys Arg Gln Ser Glu His
1 5 10 15

Ser Ile Leu Ala Gly Asp Pro Phe Glu Leu Glu Cys Pro Val Lys Tyr
20 25 30

Cys Ala Asn Arg Pro His Val Thr Trp Cys Lys Leu Asn Gly Thr Thr
35 40 45

Cys Val Lys Leu Glu Asp Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn
50 55 60

Ile Ser Phe Phe Ile Leu His Phe Glu Pro Val Leu Pro Asn Asp Asn
65 70 75 80

Gly Ser Tyr Arg Cys Ser Ala Asn Phe Gln Ser Asn Leu Ile Glu Ser
85 90 95

His Ser Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg
100 105 110

Pro Ser Lys Asp Glu Met Ala Ser Arg Pro Trp Leu Leu Tyr Arg Leu
115 120 125

Leu Pro Leu Gly Gly Leu Pro Leu Leu Ile Thr Thr Cys Phe Cys Leu
130 135 140

Phe Cys Cys Leu Arg Arg His Gln Gly Lys Gln Asn Glu Leu Ser Asp
145 150 155 160

Thr Ala Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu
165 170 175

Gln Thr Glu Ala Ser Thr Arg Gln Asn Ser Gln Val Leu Leu Ser Glu
180 185 190

Thr Gly Ile Tyr Asp Asn Asp Pro Asp Leu Cys Phe Arg Met Gln Glu
195 200 205

Gly Ser Glu Val Tyr Ser Asn Pro Cys Leu Glu Glu Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Ile Val Tyr Ala Ser Leu Asn His Ser Val Ile Gly Pro Asn Ser Arg

225 230 235 240

Leu Ala Arg Asn Val Lys Glu Ala Pro Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Cys
245 250 255

Val Arg Ser

<210> 295
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 295

Ile Asn Ile Thr Ser Ser Ala Ser Gln Glu Gly Thr Arg Leu Asn Leu
1 5 10 15

Ile Cys Thr Val Trp His Lys Lys Glu Glu Ala Glu Gly Phe Val Val
20 25 30

Phe Leu Cys Lys Asp Arg Ser Gly Asp Cys Ser Pro Glu Thr Ser Leu
35 40 45

Lys Gln Leu Arg Leu Lys Arg Asp Pro Gly Ile Asp Gly Val Gly Glu
50 55 60

Ile Ser Ser Gln Leu Met Phe Thr Ile Ser Gln Val Thr Pro Leu His
65 70 75 80

Ser Gly Thr Tyr Gln Cys Cys Ala Arg Ser Gln Lys Ser Gly Ile Arg
85 90 95

Leu Gln Gly His Phe Phe Ser Ile Leu Phe Thr Glu Thr Gly Asn Tyr

100 105 110

Thr Val Thr Gly Leu Lys Gln Arg Gln His Leu Glu Phe Ser His Asn
115 120 125

Glu Gly Thr Leu Ser
130

<210> 296
<211> 492
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 296

Gln Leu Thr Thr Glu Ser Met Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys Glu
1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly Tyr Ser
20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Val Gly Tyr
35 40 45

Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser Gly Arg
50 55 60

Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln
65 70 75 80

Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp Leu Val
85 90 95

Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys

100 105 110

Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala
115 120 125

Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr Leu Trp
130 135 140

Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn Asp Thr
165 170 175

Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn Arg Ser
180 185 190

Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro Thr Ile
195 200 205

Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Ala Asn Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Cys Tyr Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu Ile Asn
225 230 235 240

Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr
245 250 255

Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys His Ala Asn Asn Ser Val Thr
260 265 270

Gly Cys Asn Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Ile Val Thr Glu Leu Ser
275 280 285

Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr Val Thr
290 295 300

Gly Asp Lys Asp Ser Val Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asn Asp Thr Gly
305 310 315 320

Ile Ser Ile Arg Trp Phe Phe Lys Asn Gln Ser Leu Pro Ser Ser Glu
325 330 335

Arg Met Lys Leu Ser Gln Gly Asn Thr Thr Leu Ser Ile Asn Pro Val
340 345 350

Lys Arg Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Trp Cys Glu Val Phe Asn Pro Ile
355 360 365

Ser Lys Asn Gln Ser Asp Pro Ile Met Leu Asn Val Asn Tyr Asn Ala
370 375 380

Leu Pro Gln Glu Asn Gly Leu Ser Pro Gly Ala Ile Ala Gly Ile Val
385 390 395 400

Ile Gly Val Val Ala Leu Val Ala Leu Ile Ala Val Ala Leu Ala Cys
405 410 415

Phe Leu His Phe Gly Lys Thr Gly Arg Ala Ser Asp Gln Arg Asp Leu
420 425 430

Thr Glu His Lys Pro Ser Val Ser Asn His Thr Gln Asp His Ser Asn
435 440 445

Asp Pro Pro Asn Lys Met Asn Glu Val Thr Tyr Ser Thr Leu Asn Phe
450 455 460

Glu Ala Gln Gln Pro Thr Gln Pro Thr Ser Ala Ser Pro Ser Leu Thr
465 470 475 480

Ala Thr Glu Ile Ile Tyr Ser Glu Val Lys Lys Gln
485 490

<210> 297
<211> 266
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 297

Gln Glu Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr
1 5 10 15

Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val
20 25 30

Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn
35 40 45

Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg
50 55 60

Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys
65 70 75 80

Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu
85 90 95

Leu Leu Val Lys Glu Thr Ser Gly Gly Pro Asp Ser Pro Asp Thr Glu
100 105 110

Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro Ser Asp Asn Ser His
115 120 125

Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys Ala Glu His Leu Tyr
130 135 140

Ile Leu Ile Gly Val Ser Val Val Phe Leu Phe Cys Leu Leu Leu Leu
145 150 155 160

Val Leu Phe Cys Leu His Arg Gln Asn Gln Ile Lys Gln Gly Pro Pro
165 170 175

Arg Ser Lys Asp Glu Glu Gln Lys Pro Gln Gln Arg Pro Asp Leu Ala
180 185 190

Val Asp Val Leu Glu Arg Thr Ala Asp Lys Ala Thr Val Asn Gly Leu
195 200 205

Pro Glu Lys Asp Arg Glu Thr Asp Thr Ser Ala Leu Ala Ala Gly Ser
210 215 220

Ser Gln Glu Val Thr Tyr Ala Gln Leu Asp His Trp Ala Leu Thr Gln
225 230 235 240

Arg Thr Ala Arg Ala Val Ser Pro Gln Ser Thr Lys Pro Met Ala Glu
245 250 255

Ser Ile Thr Tyr Ala Ala Val Ala Arg His
260 265

<210> 298
<211> 390
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 298

Met Pro Pro Ser Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15

Trp Leu Leu Val Leu Thr Pro Gly Arg Pro Ala Ala Gly Leu Ser Thr
20 25 30

Cys Lys Thr Ile Asp Met Glu Leu Val Lys Arg Lys Arg Ile Glu Ala
35 40 45

Ile Arg Gly Gln Ile Leu Ser Lys Leu Arg Leu Ala Ser Pro Pro Ser
50 55 60

Gln Gly Glu Val Pro Pro Gly Pro Leu Pro Glu Ala Val Leu Ala Leu
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Arg Asp Arg Val Ala Gly Glu Ser Ala Glu Pro Glu
85 90 95

Pro Glu Pro Glu Ala Asp Tyr Tyr Ala Lys Glu Val Thr Arg Val Leu
100 105 110

Met Val Glu Thr His Asn Glu Ile Tyr Asp Lys Phe Lys Gln Ser Thr
115 120 125

His Ser Ile Tyr Met Phe Phe Asn Thr Ser Glu Leu Arg Glu Ala Val
130 135 140

Pro Glu Pro Val Leu Leu Ser Arg Ala Glu Leu Arg Leu Leu Arg Leu
145 150 155 160

Lys Leu Lys Val Glu Gln His Val Glu Leu Tyr Gln Lys Tyr Ser Asn
165 170 175

Asn Ser Trp Arg Tyr Leu Ser Asn Arg Leu Leu Ala Pro Ser Asp Ser
180 185 190

Pro Glu Trp Leu Ser Phe Asp Val Thr Gly Val Val Arg Gln Trp Leu
195 200 205

Ser Arg Gly Gly Glu Ile Glu Gly Phe Arg Leu Ser Ala His Cys Ser
210 215 220

Cys Asp Ser Arg Asp Asn Thr Leu Gln Val Asp Ile Asn Gly Phe Thr
225 230 235 240

Thr Gly Arg Arg Gly Asp Leu Ala Thr Ile His Gly Met Asn Arg Pro
245 250 255

Phe Leu Leu Leu Met Ala Thr Pro Leu Glu Arg Ala Gln His Leu Gln
260 265 270

Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser
275 280 285

Thr Glu Lys Asn Cys Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys
290 295 300

Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn

305 310 315 320

Phe Cys Leu Gly Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr
325 330 335

Ser Lys Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala
340 345 350

Ala Pro Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr
355 360 365

Tyr Val Gly Arg Lys Pro Lys Val Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val
370 375 380

Arg Ser Cys Lys Cys Ser
385 390

<210> 299
<211> 160
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 299

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
35 40 45

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu
85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
100 105 110

Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala Phe
115 120 125

Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe Asp
130 135 140

Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn
145 150 155 160

<210> 300
<211> 564
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 300

Val Trp Glu Lys Thr Val Asn Thr Glu Glu Asn Val Tyr Ala Thr Leu
1 5 10 15

Gly Ser Asp Val Asn Leu Thr Cys Gln Thr Gln Thr Val Gly Phe Phe
20 25 30

Val Gln Met Gln Trp Ser Lys Val Thr Asn Lys Ile Asp Leu Ile Ala

35 40 45

Val Tyr His Pro Gln Tyr Gly Phe Tyr Cys Ala Tyr Gly Arg Pro Cys
50 55 60

Glu Ser Leu Val Thr Phe Thr Glu Thr Pro Glu Asn Gly Ser Lys Trp
65 70 75 80

Thr Leu His Leu Arg Asn Met Ser Cys Ser Val Ser Gly Arg Tyr Glu
85 90 95

Cys Met Leu Val Leu Tyr Pro Glu Gly Ile Gln Thr Lys Ile Tyr Asn
100 105 110

Leu Leu Ile Gln Thr His Val Thr Ala Asp Glu Trp Asn Ser Asn His
115 120 125

Thr Ile Glu Ile Glu Ile Asn Gln Thr Leu Glu Ile Pro Cys Phe Gln
130 135 140

Asn Ser Ser Ser Lys Ile Ser Ser Glu Phe Thr Tyr Ala Trp Ser Val
145 150 155 160

Glu Asn Ser Ser Thr Asp Ser Trp Val Leu Leu Ser Lys Gly Ile Lys
165 170 175

Glu Asp Asn Gly Thr Gln Glu Thr Leu Ile Ser Gln Asn His Leu Ile
180 185 190

Ser Asn Ser Thr Leu Leu Lys Asp Arg Val Lys Leu Gly Thr Asp Tyr
195 200 205

Arg Leu His Leu Ser Pro Val Gln Ile Phe Asp Asp Gly Arg Lys Phe
210 215 220

Ser Cys His Ile Arg Val Gly Pro Asn Lys Ile Leu Arg Ser Ser Thr
225 230 235 240

Thr Val Lys Val Phe Ala Lys Pro Glu Ile Pro Val Ile Val Glu Asn
245 250 255

Asn Ser Thr Asp Val Leu Val Glu Arg Arg Phe Thr Cys Leu Leu Lys
260 265 270

Asn Val Phe Pro Lys Ala Asn Ile Thr Trp Phe Ile Asp Gly Ser Phe
275 280 285

Leu His Asp Glu Lys Glu Gly Ile Tyr Ile Thr Asn Glu Glu Arg Lys
290 295 300

Gly Lys Asp Gly Phe Leu Glu Leu Lys Ser Val Leu Thr Arg Val His
305 310 315 320

Ser Asn Lys Pro Ala Gln Ser Asp Asn Leu Thr Ile Trp Cys Met Ala
325 330 335

Leu Ser Pro Val Pro Gly Asn Lys Val Trp Asn Ile Ser Ser Glu Lys
340 345 350

Ile Thr Phe Leu Leu Gly Ser Glu Ile Ser Ser Thr Asp Pro Pro Leu
355 360 365

Ser Val Thr Glu Ser Thr Leu Asp Thr Gln Pro Ser Pro Ala Ser Ser
370 375 380

Val Ser Pro Ala Arg Tyr Pro Ala Thr Ser Ser Val Thr Leu Val Asp
385 390 395 400

Val Ser Ala Leu Arg Pro Asn Thr Thr Pro Gln Pro Ser Asn Ser Ser
405 410 415

Met Thr Thr Arg Gly Phe Asn Tyr Pro Trp Thr Ser Ser Gly Thr Asp
420 425 430

Thr Lys Lys Ser Val Ser Arg Ile Pro Ser Glu Thr Tyr Ser Ser Ser
435 440 445

Pro Ser Gly Ala Gly Ser Thr Leu His Asp Asn Val Phe Thr Ser Thr
450 455 460

Ala Arg Ala Phe Ser Glu Val Pro Thr Thr Ala Asn Gly Ser Thr Lys
465 470 475 480

Thr Asn His Val His Ile Thr Gly Ile Val Val Asn Lys Pro Lys Asp
485 490 495

Gly Met Ser Trp Pro Val Ile Val Ala Ala Leu Leu Phe Cys Cys Met
500 505 510

Ile Leu Phe Gly Leu Gly Val Arg Lys Trp Cys Gln Tyr Gln Lys Glu
515 520 525

Ile Met Glu Arg Pro Pro Pro Phe Lys Pro Pro Pro Pro Pro Ile Lys
530 535 540

Tyr Thr Cys Ile Gln Glu Pro Asn Glu Ser Asp Leu Pro Tyr His Glu
545 550 555 560

Met Glu Thr Leu

<210> 301
<211> 223
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 301

Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln
20 25 30

Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Cys
35 40 45

Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys Asp Arg Val
50 55 60

Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln Ser Leu Thr Val Asn
65 70 75 80

Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro Asp Gly Thr
85 90 95

Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser Val Ala Glu
100 105 110

His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly Ala Met Ala Ala Thr
115 120 125

Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val Val Ala Leu Thr Arg
130 135 140

Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu Gly Asp Leu Arg Arg
145 150 155 160

Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser Ala Pro Ser Pro Pro
165 170 175

Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala Gly Leu Cys Gly Glu
180 185 190

Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp Tyr Phe Asn Val Leu
195 200 205

Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe Thr Glu Thr Gly
210 215 220

<210> 302
<211> 233
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 302

Met Asp Asn Gln Gly Val Ile Tyr Ser Asp Leu Asn Leu Pro Pro Asn
1 5 10 15

Pro Lys Arg Gln Gln Arg Lys Pro Lys Gly Asn Lys Asn Ser Ile Leu
20 25 30

Ala Thr Glu Gln Glu Ile Thr Tyr Ala Glu Leu Asn Leu Gln Lys Ala
35 40 45

Ser Gln Asp Phe Gln Gly Asn Asp Lys Thr Tyr His Cys Lys Asp Leu
50 55 60

Pro Ser Ala Pro Glu Lys Leu Ile Val Gly Ile Leu Gly Ile Ile Cys
65 70 75 80

Leu Ile Leu Met Ala Ser Val Val Thr Ile Val Val Ile Pro Ser Thr
85 90 95

Leu Ile Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys
100 105 110

Ala Arg His Cys Gly His Cys Pro Glu Glu Trp Ile Thr Tyr Ser Asn
115 120 125

Ser Cys Tyr Tyr Ile Gly Lys Glu Arg Arg Thr Trp Glu Glu Ser Leu
130 135 140

Leu Ala Cys Thr Ser Lys Asn Ser Ser Leu Leu Ser Ile Asp Asn Glu
145 150 155 160

Glu Glu Met Lys Phe Leu Ser Ile Ile Ser Pro Ser Ser Trp Ile Gly
165 170 175

Val Phe Arg Asn Ser Ser His His Pro Trp Val Thr Met Asn Gly Leu
180 185 190

Ala Phe Lys His Glu Ile Lys Asp Ser Asp Asn Ala Glu Leu Asn Cys
195 200 205

Ala Val Leu Gln Val Asn Arg Leu Lys Ser Ala Gln Cys Gly Ser Ser

210 215 220

Ile Ile Tyr His Cys Lys His Lys Leu
225 230

<210> 303
<211> 507
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 303

Gln Asp Val Arg Val Gln Val Leu Pro Glu Val Arg Gly Gln Leu Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Glu Leu Pro Cys His Leu Leu Pro Pro Val Pro Gly Leu
20 25 30

Tyr Ile Ser Leu Val Thr Trp Gln Arg Pro Asp Ala Pro Ala Asn His
35 40 45

Gln Asn Val Ala Ala Phe His Pro Lys Met Gly Pro Ser Phe Pro Ser
50 55 60

Pro Lys Pro Gly Ser Glu Arg Leu Ser Phe Val Ser Ala Lys Gln Ser
65 70 75 80

Thr Gly Gln Asp Thr Glu Ala Glu Leu Gln Asp Ala Thr Leu Ala Leu
85 90 95

His Gly Leu Thr Val Glu Asp Glu Gly Asn Tyr Thr Cys Glu Phe Ala
100 105 110

Thr Phe Pro Lys Gly Ser Val Arg Gly Met Thr Trp Leu Arg Val Ile

115 120 125

Ala Lys Pro Lys Asn Gln Ala Glu Ala Gln Lys Val Thr Phe Ser Gln
130 135 140

Asp Pro Thr Thr Val Ala Leu Cys Ile Ser Lys Glu Gly Arg Pro Pro
145 150 155 160

Ala Arg Ile Ser Trp Leu Ser Ser Leu Asp Trp Glu Ala Lys Glu Thr
165 170 175

Gln Val Ser Gly Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Arg Phe
180 185 190

Thr Leu Val Pro Ser Gly Arg Ala Asp Gly Val Thr Val Thr Cys Lys
195 200 205

Val Glu His Glu Ser Phe Glu Glu Pro Ala Leu Ile Pro Val Thr Leu
210 215 220

Ser Val Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asp Asn
225 230 235 240

Trp Tyr Leu Gly Arg Thr Asp Ala Thr Leu Ser Cys Asp Val Arg Ser
245 250 255

Asn Pro Glu Pro Thr Gly Tyr Asp Trp Ser Thr Thr Ser Gly Thr Phe
260 265 270

Pro Thr Ser Ala Val Ala Gln Gly Ser Gln Leu Val Ile His Ala Val
275 280 285

Asp Ser Leu Phe Asn Thr Thr Phe Val Cys Thr Val Thr Asn Ala Val
290 295 300

Gly Met Gly Arg Ala Glu Gln Val Ile Phe Val Arg Glu Thr Pro Asn
305 310 315 320

Thr Ala Gly Ala Gly Ala Thr Gly Gly Ile Ile Gly Gly Ile Ile Ala
325 330 335

Ala Ile Ile Ala Thr Ala Val Ala Ala Thr Gly Ile Leu Ile Cys Arg
340 345 350

Gln Gln Arg Lys Glu Gln Thr Leu Gln Gly Ala Glu Glu Asp Glu Asp
355 360 365

Leu Glu Gly Pro Pro Ser Tyr Lys Pro Pro Thr Pro Lys Ala Lys Leu
370 375 380

Glu Ala Gln Glu Met Pro Ser Gln Leu Phe Thr Leu Gly Ala Ser Glu
385 390 395 400

His Ser Pro Leu Lys Thr Pro Tyr Phe Asp Ala Gly Ala Ser Cys Thr
405 410 415

Glu Gln Glu Met Pro Arg Tyr His Glu Leu Pro Thr Leu Glu Glu Arg
420 425 430

Ser Gly Pro Leu His Pro Gly Ala Thr Ser Leu Gly Ser Pro Ile Pro
435 440 445

Val Pro Pro Gly Pro Pro Ala Val Glu Asp Val Ser Leu Asp Leu Glu
450 455 460

Asp Glu Glu Gly Glu Glu Glu Glu Glu Tyr Leu Asp Lys Ile Asn Pro
465 470 475 480

Ile Tyr Asp Ala Leu Ser Tyr Ser Ser Pro Ser Asp Ser Tyr Gln Gly
485 490 495

Lys Gly Phe Val Met Ser Arg Ala Met Tyr Val
500 505

<210> 304
<211> 305
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 304

Gln Leu Leu Phe Asn Lys Thr Lys Ser Val Glu Phe Thr Phe Cys Asn
1 5 10 15

Asp Thr Val Val Ile Pro Cys Phe Val Thr Asn Met Glu Ala Gln Asn
20 25 30

Thr Thr Glu Val Tyr Val Lys Trp Lys Phe Lys Gly Arg Asp Ile Tyr
35 40 45

Thr Phe Asp Gly Ala Leu Asn Lys Ser Thr Val Pro Thr Asp Phe Ser
50 55 60

Ser Ala Lys Ile Glu Val Ser Gln Leu Leu Lys Gly Asp Ala Ser Leu
65 70 75 80

Lys Met Asp Lys Ser Asp Ala Val Ser His Thr Gly Asn Tyr Thr Cys
85 90 95

Glu Val Thr Glu Leu Thr Arg Glu Gly Glu Thr Ile Ile Glu Leu Lys
100 105 110

Tyr Arg Val Val Ser Trp Phe Ser Pro Asn Glu Asn Ile Leu Ile Val
115 120 125

Ile Phe Pro Ile Phe Ala Ile Leu Leu Phe Trp Gly Gln Phe Gly Ile
130 135 140

Lys Thr Leu Lys Tyr Arg Ser Gly Gly Met Asp Glu Lys Thr Ile Ala
145 150 155 160

Leu Leu Val Ala Gly Leu Val Ile Thr Val Ile Val Ile Val Gly Ala
165 170 175

Ile Leu Phe Val Pro Gly Glu Tyr Ser Leu Lys Asn Ala Thr Gly Leu
180 185 190

Gly Leu Ile Val Thr Ser Thr Gly Ile Leu Ile Leu Leu His Tyr Tyr
195 200 205

Val Phe Ser Thr Ala Ile Gly Leu Thr Ser Phe Val Ile Ala Ile Leu
210 215 220

Val Ile Gln Val Ile Ala Tyr Ile Leu Ala Val Val Gly Leu Ser Leu
225 230 235 240

Cys Ile Ala Ala Cys Ile Pro Met His Gly Pro Leu Leu Ile Ser Gly
245 250 255

Leu Ser Ile Leu Ala Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Val Tyr Met Lys
260 265 270

Phe Val Ala Ser Asn Gln Lys Thr Ile Gln Pro Pro Arg Lys Ala Val
275 280 285

Glu Glu Pro Leu Asn Ala Phe Lys Glu Ser Lys Gly Met Met Asn Asp
290 295 300

Glu
305

<210> 305
<211> 474
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 305

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala
1 5 10 15

Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro
20 25 30

Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser
50 55 60

Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn
65 70 75 80

Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu
100 105 110

Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala
115 120 125

Arg Ala Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly
130 135 140

Phe Ser Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu
145 150 155 160

Leu Ser Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser
165 170 175

Tyr Ser Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val
180 185 190

His Ser Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp
195 200 205

Pro Leu Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro
210 215 220

Thr Leu Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn
225 230 235 240

Val Thr Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr
245 250 255

Trp Leu Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val

260 265 270

Thr Glu Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val
275 280 285

Asn Val Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu
290 295 300

His Asp Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser
305 310 315 320

Ala His Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly
325 330 335

Ser Asn Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu
340 345 350

Leu Val Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln
355 360 365

Lys Lys Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu
370 375 380

Lys Asn Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala
385 390 395 400

Asp Leu Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu
405 410 415

Pro Asn Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro
420 425 430

Ala Ser Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu
435 440 445

Asn Arg Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser
450 455 460

Glu Tyr Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys
465 470

<210> 306
<211> 349
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 306

Cys Gln Gly Ser Ala Asp His Val Val Ser Ile Ser Gly Val Pro Leu
1 5 10 15

Gln Leu Gln Pro Asn Ser Ile Gln Thr Lys Val Asp Ser Ile Ala Trp
20 25 30

Lys Lys Leu Leu Pro Ser Gln Asn Gly Phe His His Ile Leu Lys Trp
35 40 45

Glu Asn Gly Ser Leu Pro Ser Asn Thr Ser Asn Asp Arg Phe Ser Phe
50 55 60

Ile Val Lys Asn Leu Ser Leu Leu Ile Lys Ala Ala Gln Gln Gln Asp
65 70 75 80

Ser Gly Leu Tyr Cys Leu Glu Val Thr Ser Ile Ser Gly Lys Val Gln
85 90 95

Thr Ala Thr Phe Gln Val Phe Val Phe Glu Ser Leu Leu Pro Asp Lys
100 105 110

Val Glu Lys Pro Arg Leu Gln Gly Gln Gly Lys Ile Leu Asp Arg Gly
115 120 125

Arg Cys Gln Val Ala Leu Ser Cys Leu Val Ser Arg Asp Gly Asn Val
130 135 140

Ser Tyr Ala Trp Tyr Arg Gly Ser Lys Leu Ile Gln Thr Ala Gly Asn
145 150 155 160

Leu Thr Tyr Leu Asp Glu Glu Val Asp Ile Asn Gly Thr His Thr Tyr
165 170 175

Thr Cys Asn Val Ser Asn Pro Val Ser Trp Glu Ser His Thr Leu Asn
180 185 190

Leu Thr Gln Asp Cys Gln Asn Ala His Gln Glu Phe Arg Phe Trp Pro
195 200 205

Phe Leu Val Ile Ile Val Ile Leu Ser Ala Leu Phe Leu Gly Thr Leu
210 215 220

Ala Cys Phe Cys Val Trp Arg Arg Lys Arg Lys Glu Lys Gln Ser Glu
225 230 235 240

Thr Ser Pro Lys Glu Phe Leu Thr Ile Tyr Glu Asp Val Lys Asp Leu
245 250 255

Lys Thr Arg Arg Asn His Glu Gln Glu Gln Thr Phe Pro Gly Gly Gly
260 265 270

Ser Thr Ile Tyr Ser Met Ile Gln Ser Gln Ser Ser Ala Pro Thr Ser
275 280 285

Gln Glu Pro Ala Tyr Thr Leu Tyr Ser Leu Ile Gln Pro Ser Arg Lys
290 295 300

Ser Gly Ser Arg Lys Arg Asn His Ser Pro Ser Phe Asn Ser Thr Ile
305 310 315 320

Tyr Glu Val Ile Gly Lys Ser Gln Pro Lys Ala Gln Asn Pro Ala Arg
325 330 335

Leu Ser Arg Lys Glu Leu Glu Asn Phe Asp Val Tyr Ser
340 345

<210> 307
<211> 651
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 307

Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys Glu
1 5 10 15

Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln His Leu Phe Gly Tyr Ser
20 25 30

Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Ile Gly Tyr
35 40 45

Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser Gly Arg
50 55 60

Glu Ile Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Ile Ile Gln
65 70 75 80

Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu His Val Ile Lys Ser Asp Leu Val
85 90 95

Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe Arg Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys
100 105 110

Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala
115 120 125

Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Ala Thr Tyr Leu Trp
130 135 140

Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln Leu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr Arg Asn Asp Thr
165 170 175

Ala Ser Tyr Lys Cys Glu Thr Gln Asn Pro Val Ser Ala Arg Arg Ser
180 185 190

Asp Ser Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Ala Pro Thr Ile
195 200 205

Ser Pro Leu Asn Thr Ser Tyr Arg Ser Gly Glu Asn Leu Asn Leu Ser
210 215 220

Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Val Asn
225 230 235 240

Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn Ile Thr
245 250 255

Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys Gln Ala His Asn Ser Asp Thr
260 265 270

Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Glu Pro
275 280 285

Pro Lys Pro Phe Ile Thr Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Glu
290 295 300

Asp Ala Val Ala Leu Thr Cys Glu Pro Glu Ile Gln Asn Thr Thr Tyr
305 310 315 320

Leu Trp Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln
325 330 335

Leu Ser Asn Asp Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn
340 345 350

Asp Val Gly Pro Tyr Glu Cys Gly Ile Gln Asn Lys Leu Ser Val Asp
355 360 365

His Ser Asp Pro Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Asp Pro
370 375 380

Thr Ile Ser Pro Ser Tyr Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Val Asn Leu Ser
385 390 395 400

Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu

405 410 415

Ile Asp Gly Asn Ile Gln Gln His Thr Gln Glu Leu Phe Ile Ser Asn
420 425 430

Ile Thr Glu Lys Asn Ser Gly Leu Tyr Thr Cys Gln Ala Asn Asn Ser
435 440 445

Ala Ser Gly His Ser Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Thr Val Ser Ala
450 455 460

Glu Leu Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro Val Glu
465 470 475 480

Asp Lys Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Ala Gln Asn Thr
485 490 495

Thr Tyr Leu Trp Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg
500 505 510

Leu Gln Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr
515 520 525

Arg Asn Asp Ala Arg Ala Tyr Val Cys Gly Ile Gln Asn Ser Val Ser
530 535 540

Ala Asn Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu Tyr Gly Pro Asp
545 550 555 560

Thr Pro Ile Ile Ser Pro Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly Ala Asn
565 570 575

Leu Asn Leu Ser Cys His Ser Ala Ser Asn Pro Ser Pro Gln Tyr Ser
580 585 590

Trp Arg Ile Asn Gly Ile Pro Gln Gln His Thr Gln Val Leu Phe Ile
595 600 605

Ala Lys Ile Thr Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe Val Ser
610 615 620

Asn Leu Ala Thr Gly Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile Thr Val
625 630 635 640

Ser Ala Ser Gly Thr Ser Pro Gly Leu Ser Ala
645 650

<210> 308
<211> 355
<212> PRT
<213> Homo sapiens (Người thông minh)

<400> 308

Met Ala Phe Ser Gly Ser Gln Ala Pro Tyr Leu Ser Pro Ala Val Pro
1 5 10 15

Phe Ser Gly Thr Ile Gln Gly Gly Leu Gln Asp Gly Leu Gln Ile Thr
20 25 30

Val Asn Gly Thr Val Leu Ser Ser Ser Gly Thr Arg Phe Ala Val Asn
35 40 45

Phe Gln Thr Gly Phe Ser Gly Asn Asp Ile Ala Phe His Phe Asn Pro
50 55 60

Arg Phe Glu Asp Gly Gly Tyr Val Val Cys Asn Thr Arg Gln Asn Gly
65 70 75 80

Ser Trp Gly Pro Glu Glu Arg Lys Thr His Met Pro Phe Gln Lys Gly
85 90 95

Met Pro Phe Asp Leu Cys Phe Leu Val Gln Ser Ser Asp Phe Lys Val
100 105 110

Met Val Asn Gly Ile Leu Phe Val Gln Tyr Phe His Arg Val Pro Phe
115 120 125

His Arg Val Asp Thr Ile Ser Val Asn Gly Ser Val Gln Leu Ser Tyr
130 135 140

Ile Ser Phe Gln Asn Pro Arg Thr Val Pro Val Gln Pro Ala Phe Ser
145 150 155 160

Thr Val Pro Phe Ser Gln Pro Val Cys Phe Pro Pro Arg Pro Arg Gly
165 170 175

Arg Arg Gln Lys Pro Pro Gly Val Trp Pro Ala Asn Pro Ala Pro Ile
180 185 190

Thr Gln Thr Val Ile His Thr Val Gln Ser Ala Pro Gly Gln Met Phe
195 200 205

Ser Thr Pro Ala Ile Pro Pro Met Met Tyr Pro His Pro Ala Tyr Pro
210 215 220

Met Pro Phe Ile Thr Thr Ile Leu Gly Gly Leu Tyr Pro Ser Lys Ser
225 230 235 240

Ile Leu Leu Ser Gly Thr Val Leu Pro Ser Ala Gln Arg Phe His Ile
245 250 255

Asn Leu Cys Ser Gly Asn His Ile Ala Phe His Leu Asn Pro Arg Phe
260 265 270

Asp Glu Asn Ala Val Val Arg Asn Thr Gln Ile Asp Asn Ser Trp Gly
275 280 285

Ser Glu Glu Arg Ser Leu Pro Arg Lys Met Pro Phe Val Arg Gly Gln
290 295 300

Ser Phe Ser Val Trp Ile Leu Cys Glu Ala His Cys Leu Lys Val Ala
305 310 315 320

Val Asp Gly Gln His Leu Phe Glu Tyr Tyr His Arg Leu Arg Asn Leu
325 330 335

Pro Thr Ile Asn Arg Leu Glu Val Gly Gly Asp Ile Gln Leu Thr His
340 345 350

Val Gln Thr
355

<210> 309
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể OX40

<400> 309

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 310
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể OX40

<400> 310

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 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 311
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH của kháng thể OX40

<400> 311

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Lys Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Gly Tyr His Gly Pro His Leu Asp Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 312
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL của kháng thể OX40

<400> 312

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Ala Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Asn Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105