(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) **1-0038211**

(51)[7] **A61K 31/496**; C07K 16/30; C07K 16/40; A61K 39/395

(13) **B**

(21) 1-2018-01678
(22) 21/09/2016
(86) PCT/US2016/052942 21/09/2016
(87) WO/2017/053469 30/03/2017
(30) 62/221,190 21/09/2015 US
(45) 25/01/2024 430
(43) 25/09/2018 366A
(73) APTEVO RESEARCH AND DEVELOPMENT LLC (US)
2401 Fourth Avenue, Suite 1050, Seattle, Washington 98121, United States of America
(72) TAN, Philip (SG); BLANKENSHIP, John W. (US).
(74) Công ty TNHH Quốc tế D &N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) PROTEIN GẮN KẾT VỚI CD3 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA PROTEIN NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các phân tử protein gắn kết đặc hiệu với CD3, trong đó phân tử này có thể có ít nhất một vùng gắn kết với CD3 được làm tương thích với người. Các phân tử như vậy là hữu dụng để điều trị bệnh ung thư. Phân tử protein gắn kết với CD3 có thể có vùng chức năng gắn kết thứ hai gắn kết với một đích khác. Theo một phương án, các phân tử polypeptit đa đặc hiệu gắn kết với cả tế bào biểu hiện kháng nguyên khối u và cấu trúc dưới phân tử CD3 của phức hợp thụ thể tế bào T trên các tế bào T để cảm ứng tính gây độc tế bào của tế bào T phụ thuộc đích, sự hoạt hóa, và sự tăng sinh. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa các phân tử polypeptit gắn kết CD3, phân tử axit nucleic mã hóa các polypeptit này và phương pháp tạo ra các phân tử này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các phân tử gắn kết đặc hiệu với CD3, mà có thể có ít nhất một vùng chức năng gắn kết với CD3 được làm tương thích với người. Protein điều trị gắn kết với CD3 có thể là protein điều trị đặc hiệu đơn hoặc protein điều trị đa đặc hiệu. Protein điều trị đa đặc hiệu có thể gắn kết với cả kháng nguyên khối u và các cấu trúc dưới phân tử CD3 của phức hợp thụ thể tế bào T trên các tế bào T để gây ra tính gây độc tế bào, sự hoạt hóa và sự tăng sinh của tế bào T phụ thuộc đích.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc nhằm vào phức hợp thụ thể tế bào T (T cell receptor-TCR) trên các tế bào T của người bằng các kháng thể kháng CD3 đã được đề xuất để điều trị bệnh tự miễn và các rối loạn có liên quan, như để điều trị chứng thải ghép cùng loài cơ quan. Ngoài các chất điều trị đặc hiệu đơn nhằm vào CD3, các polypeptit đa đặc hiệu gắn kết chọn lọc với cả tế bào T và tế bào khối u có thể tạo ra cơ chế để định hướng lại tính gây độc tế bào của tế bào T về phía các tế bào khối u. Các polypeptit đa đặc hiệu như vậy có thể hữu dụng để điều trị bệnh ung thư.

Việc sử dụng trên lâm sàng một vài kháng thể kháng CD3 đã được ngăn cản do các tác dụng phụ nghiêm trọng. Ví dụ, OKT3, một kháng thể đơn dòng của chuột đặc hiệu với CD3 của người, đã cảm ứng sự tăng sinh tế bào T và sự tổng hợp xytokin in vitro và dẫn đến sự giải phóng xytokin *in vivo* với lượng lớn (Hirsch et al. (1989) J. Immunol 142: 737-43). Sự giải phóng xytokin (cũng được dùng để chỉ là "bão xytokin") kết quả là dẫn đến hội chứng "giống cúm", được đặc trưng bởi sốt, ớn lạnh, đau đầu, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, suy hô hấp, viêm màng não do nhiễm khuẩn và chứng giảm huyết áp (Chatenoud (2003) Nature Reviews 3:123-132).

Vẫn còn nhu cầu về các phân tử gắn kết với CD3 có độ ổn định nhiệt cải thiện với profin sản xuất thích hợp và các tác dụng bất lợi được giảm thiểu.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các polypeptit và các vùng chức năng gắn kết với CD3 có profin sản xuất thuận lợi. Các polypeptit chứa các vùng chức năng gắn kết với CD3 được mô tả ở đây có thể ổn định nhiệt. Trong một vài trường hợp, polypeptit có độ ổn định

nhiệt cải thiện hơn so với polypeptit gắn kết với CD3 khác. Các polypeptit và các vùng chức năng gắn kết với CD3 được mô tả ở đây có thể có các tác dụng phụ giảm (ví dụ, có thể dẫn đến giải phóng xytokin với lượng nhỏ nếu được sử dụng cho đối tượng).

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến vùng chức năng gắn kết với CD3 mà gắn kết đặc hiệu với CD3 của người và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch; trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch bao gồm trình tự axit amin mà (a) ít nhất khoảng 93% đồng nhất, ít nhất khoảng 95% đồng nhất, ít nhất khoảng 97% đồng nhất, ít nhất khoảng 98% đồng nhất hoặc ít nhất khoảng 99% đồng nhất so với trình tự axit amin trong SEQ ID NO:88; hoặc (b) ít nhất khoảng 94% đồng nhất, ít nhất khoảng 95% đồng nhất, ít nhất khoảng 97% đồng nhất, ít nhất khoảng 98% đồng nhất hoặc ít nhất khoảng 99% đồng nhất so với trình tự axit amin trong SEQ ID NO:89; và trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch bao gồm trình tự axit amin mà ít nhất khoảng 82% đồng nhất, ít nhất khoảng 85% đồng nhất, ít nhất khoảng 87% đồng nhất, ít nhất khoảng 90% đồng nhất, ít nhất khoảng 92% đồng nhất, ít nhất khoảng 95% đồng nhất, ít nhất khoảng 97% đồng nhất, ít nhất khoảng 98% đồng nhất hoặc ít nhất khoảng 99% đồng nhất so với trình tự axit amin trong SEQ ID NO:86. Vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể bao gồm trình tự axit amin mà ít nhất khoảng 87% đồng nhất, ít nhất khoảng 90% đồng nhất, ít nhất khoảng 92% đồng nhất, ít nhất khoảng 95% đồng nhất, ít nhất khoảng 97% đồng nhất, ít nhất khoảng 98% đồng nhất hoặc ít nhất khoảng 99% đồng nhất so với trình tự axit amin trong SEQ ID NO:83 hoặc SEQ ID NO:84. Vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể bao gồm SEQ ID NO:83 hoặc SEQ ID NO:84.

Theo một phương án, vùng chức năng gắn kết với CD3 chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch mà bao gồm trình tự axit amin LCDR1 nêu trong SEQ ID NO:94, trình tự axit amin LCDR2 nêu trong SEQ ID NO:95, và trình tự axit amin LCDR3 nêu trong SEQ ID NO:96 và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch mà bao gồm trình tự axit amin HCDR1 nêu trong SEQ ID NO:91, trình tự axit amin HCDR2 nêu trong SEQ ID NO:92, và trình tự axit amin HCDR3 nêu trong SEQ ID NO:93. Theo một phương án khác, vùng chức năng gắn kết với CD3 chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch mà bao gồm trình tự axit amin LCDR1 nêu trong SEQ ID NO:202, trình tự axit amin LCDR2 nêu trong SEQ ID NO:203, và trình tự axit amin LCDR3 nêu trong SEQ ID NO:204 và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch

mà bao gồm trình tự axit amin HCDR1 nêu trong SEQ ID NO:199, trình tự axit amin HCDR2 nêu trong SEQ ID NO:200, và trình tự axit amin HCDR3 nêu trong SEQ ID NO:201.

Theo các khía cạnh nhất định, vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch mà bao gồm các vùng khung và ít nhất một trong số vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch có thể được làm tương thích với người. Theo một phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch chứa các vùng khung dựa trên trình tự axit amin dòng mầm IGKV3D-20*1 của người. Theo một phương án khác, vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch chứa các vùng khung dựa trên trình tự axit amin dòng mầm IGHV1-69*02 của người.

Theo một vài phương án, gốc axit amin ở vị trí 52 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch của vùng chức năng gắn kết với CD3 là arginin và/hoặc gốc axit amin ở vị trí 53 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch của vùng chức năng gắn kết với CD3 là tryptophan. Gốc axit amin ở vị trí 27 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch của vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể là tyrosin. Theo một vài phương án, vùng chức năng gắn kết với CD3 chứa một hoặc nhiều gốc axit amin sau: (a) gốc axit amin ở vị trí 9 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch là prolin; (b) gốc axit amin ở vị trí 53 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch là isoleuxin; và (c) gốc axit amin ở vị trí 21 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch là methionin. Gốc axit amin ở vị trí 87 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch của vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể là tyrosin. Gốc axit amin ở vị trí 86 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch của vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể là axit aspartic. Theo một phương án, gốc axit amin ở vị trí 86 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch của vùng chức năng gắn kết với CD3 là axit aspartic và gốc axit amin ở vị trí 87 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch của vùng chức năng gắn kết với CD3 là tyrosin.

Sáng chế đề cập đến vùng chức năng gắn kết với CD3 mà là một đoạn biến đổi chuỗi đơn (scFv). Theo một vài khía cạnh, scFv có thể bao gồm một trình tự liên kết nằm

giữa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Theo một phương án, một trình tự liên kết nằm giữa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ là trình tự axit amin QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS (SEQ ID NO:148). Theo một vài phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng của scFv là ở đầu tận cùng amino so với vùng biến đổi chuỗi nhẹ của scFv. Theo các phương án khác, vùng biến đổi chuỗi nhẹ của scFv là ở đầu tận cùng amino so với vùng biến đổi chuỗi nặng của scFv.

Sáng chế đề cập đến vùng chức năng gắn kết với CD3 có độ ổn định nhiệt được tăng ít nhất khoảng 10% so với độ ổn định nhiệt của vùng chức năng gắn kết với CD3 chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm SEQ ID NO:90 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm SEQ ID NO:87. Điểm chuyển tiếp nhiệt trung bình (Tm) của vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể được tăng ít nhất khoảng 3°C, ít nhất khoảng 4°C, ít nhất khoảng 5°C, hoặc được tăng ít nhất khoảng 6°C và tối đa khoảng 20°C so với Tm của vùng chức năng gắn kết với CD3 chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm SEQ ID NO:90 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm SEQ ID NO:87. Điểm chuyển tiếp nhiệt trung bình của vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể là ít nhất khoảng 54°C, ít nhất khoảng 55°C, ít nhất khoảng 56°C, hoặc ít nhất khoảng 57°C và tối đa khoảng 72°C. Độ ổn định nhiệt hoặc điểm chuyển tiếp nhiệt trung bình của vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể được đo bằng phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân hoặc phép đo hàm lượng flo bằng tia quét vi phân.

Vùng chức năng gắn kết với CD3 như được mô tả ở đây có thể có độ ổn định bảo quản được tăng ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90% và tối đa khoảng 100% so với độ ổn định bảo quản của vùng chức năng gắn kết với CD3 chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm SEQ ID NO:90 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm SEQ ID NO:87. Độ ổn định bảo quản có thể được đo sau khi vùng chức năng gắn kết với CD3 được bảo quản trong PBS ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một phương án, vùng chức năng gắn kết với CD3 là ổn định khi bảo quản trong PBS ở nhiệt độ khoảng 25°C trong ít nhất khoảng 6 ngày, ít nhất khoảng 10 ngày, hoặc ít nhất khoảng 13 ngày và tối đa khoảng 90 ngày.

Theo một vài khía cạnh, vùng chức năng gắn kết với CD3 như được mô tả ở đây có một lượng chất kết tụ có trọng lượng phân tử cao được tạo ra trong quá trình biểu hiện tái tổ hợp, lượng này được giảm ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng

20%, ít nhất khoảng 30% và tối đa khoảng 50% so với lượng các chất kết tụ có trọng lượng phân tử cao được tạo ra trong quá trình biểu hiện tái tổ hợp vùng chức năng gắn kết với CD3 chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm SEQ ID NO:90 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm SEQ ID NO:87.

Sáng chế cũng đề cập đến vùng chức năng gắn kết với CD3 mà gắn kết với CD3 của người với EC50 bằng khoảng 10nM hoặc thấp hơn. Theo một vài phương án, vùng chức năng gắn kết với CD3 theo sáng chế cũng có thể gắn kết đặc hiệu với CD3 cynomolgus. Ví dụ, vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể gắn kết với CD3 cynomolgus với EC50 bằng khoảng 30nM hoặc thấp hơn.

Sáng chế đề cập đến vùng chức năng gắn kết với CD3 mà gắn kết đặc hiệu với CD3 của người và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch, trong đó (a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch bao gồm trình tự axit amin LCDR1 nêu trong SEQ ID NO:94, trình tự axit amin LCDR2 nêu trong SEQ ID NO:95, và trình tự axit amin LCDR3 nêu trong SEQ ID NO:96 và trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch bao gồm trình tự axit amin HCDR1 nêu trong SEQ ID NO:91, trình tự axit amin HCDR2 nêu trong SEQ ID NO:92, và trình tự axit amin HCDR3 nêu trong SEQ ID NO:93; hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch bao gồm trình tự axit amin LCDR1 nêu trong SEQ ID NO:202, trình tự axit amin LCDR2 nêu trong SEQ ID NO:203, và trình tự axit amin LCDR3 nêu trong SEQ ID NO:204 và trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch bao gồm trình tự axit amin HCDR1 nêu trong SEQ ID NO:199, trình tự axit amin HCDR2 nêu trong SEQ ID NO:200, và trình tự axit amin HCDR3 nêu trong SEQ ID NO:201; và trong đó vùng chức năng gắn kết với CD3 có một hoặc nhiều đặc tính bất kỳ trong số các đặc tính được mô tả ở đây. Ví dụ, (i) điểm chuyển tiếp nhiệt trung bình của vùng chức năng gắn kết với CD3 (hoặc protein chứa vùng chức năng gắn kết với CD3) là ít nhất khoảng 54°C, ít nhất khoảng 55°C, ít nhất khoảng 56°C, hoặc ít nhất khoảng 57°C và tối đa khoảng 72°C; (ii) vùng chức năng gắn kết với CD3 (hoặc protein chứa vùng chức năng gắn kết với CD3) là ổn định khi bảo quản trong PBS ở nhiệt độ khoảng 25°C trong ít nhất khoảng 6 ngày, ít nhất khoảng 10 ngày, hoặc ít nhất khoảng 13 ngày và tối đa khoảng 90 ngày; (iii) vùng chức năng gắn kết với CD3 (hoặc protein chứa vùng chức năng gắn kết với CD3) gắn kết với CD3 của người với EC50 bằng khoảng 10nM hoặc thấp hơn; và (iv) vùng chức năng gắn kết với CD3 (hoặc protein chứa vùng

chức năng gắn kết với CD3) gắn kết với CD3 cynomolgus với EC50 bằng khoảng 30nM hoặc thấp hơn.

Sáng chế cũng đề cập đến polypeptit gắn kết với CD3 chứa vùng gắn kết bất kỳ trong số các vùng chức năng gắn kết với CD3 được mô tả ở đây. Ở một vài dạng biến đổi, polypeptit gắn kết với CD3 có thể bao gồm vùng cố định của globulin miễn dịch. Vùng cố định của globulin miễn dịch có thể bao gồm các vùng chức năng CH2 và CH3 globulin miễn dịch của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 hoặc IgD. Theo một vài phương án, vùng cố định của globulin miễn dịch bao gồm vùng chức năng CH2 IgG1 của người chứa các gốc thay thế L234A, L235A, G237A, và K322A, theo hệ đánh số EU. Theo các phương án nhất định, vùng cố định của globulin miễn dịch bao gồm vùng chức năng CH2 IgG1 của người chứa một hoặc nhiều gốc thay thế L234A, L235A, G237A, và K322A, theo hệ đánh số EU. Theo một vài phương án, polypeptit gắn kết với CD3 khi gắn kết với protein CD3 trên tế bào T không cảm ứng hoặc cảm ứng sự giải phóng xytokin với lượng tối thiểu có thể phát hiện được khỏi tế bào T này. Theo các khía cạnh nhất định, polypeptit hoặc protein gắn kết với CD3 thể hiện sự giải phóng xytokin giảm ở bệnh nhân so với sự giải phóng xytokin khi kháng thể kháng CD3 OKT3 được dùng cho bệnh nhân. Trong một vài trường hợp, polypeptit gắn kết với CD3 có thể cảm ứng sự hoạt hóa tế bào T hoặc sự tăng sinh tế bào T.

Theo các khía cạnh nhất định, polypeptit gắn kết với CD3 còn bao gồm vùng chức năng gắn kết thứ hai. Vùng chức năng gắn kết thứ hai có thể là đoạn biến đổi chuỗi đơn (scFv). Theo một vài phương án, vùng chức năng gắn kết thứ hai gắn kết hoặc tương tác với kháng nguyên có liên quan đến khối u (ví dụ, PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, kháng nguyên glycoprotein A33 (gpA33) hoặc CEA).

Sáng chế còn đề cập đến polypeptit gắn kết với CD3 chứa: (i) vùng chức năng gắn kết với CD3 và (ii) vùng chức năng gắn kết thứ hai. Theo một vài phương án, polypeptit gắn kết với CD3 chứa, theo thứ tự từ đầu amino đến đầu carboxyl hoặc theo thứ tự từ đầu carboxyl đến đầu amino, (i) vùng chức năng gắn kết với CD3, (ii) vùng bản lề và (iii) vùng cố định của globulin miễn dịch. Theo một vài phương án, polypeptit gắn kết với CD3 chứa, theo thứ tự từ đầu amino đến đầu carboxyl, (i) vùng chức năng gắn kết thứ hai, (ii) vùng bản lề, (iii) vùng cố định của globulin miễn dịch, (iv) trình tự liên kết ở đầu carboxyl, và (v) vùng chức năng gắn kết với CD3. Theo các phương án khác, polypeptit gắn kết với CD3 chứa, theo thứ tự từ đầu carboxyl đến đầu amino, (i) vùng chức năng

gắn kết thứ hai, (ii) vùng bản lề, (iii) vùng cố định của globulin miễn dịch, (iv) trình tự liên kết ở đầu amino, và (v) vùng chức năng gắn kết với CD3. Ở các dạng biến đổi nhất định khác, vùng chức năng gắn kết thứ nhất và/hoặc thứ hai là scFv. Các ví dụ không giới hạn về các trình tự liên kết ở đầu carboxyl và đầu amino bao gồm các trình tự liên kết linh động chứa các đoạn lặp glyxin-serin (ví dụ, (Gly_4Ser)) và các trình tự liên kết thu được từ (i) vùng cuống của lectin C typ II hoặc (ii) vùng bản lề của globulin miễn dịch. Theo các khía cạnh nhất định, trình tự liên kết ở đầu carboxyl (hoặc trình tự liên kết ở đầu amino) bao gồm hoặc chứa trình tự nêu trong SEQ ID NO:196. Theo một vài khía cạnh, sáng chế đề cập đến polypeptit gắn kết với CD3 (ví dụ, polypeptit đa đặc hiệu), trong đó (i) vùng chức năng gắn kết với CD3 bao gồm (a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch chứa LCDR1, LCDR2, và LCDR3, và (b) vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch chứa HCDR1, HCDR2, và HCDR3; và (ii) vùng chức năng gắn kết thứ hai bao gồm (a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch chứa LCDR1, LCDR2, và LCDR3, và (b) vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch chứa HCDR1, HCDR2, và HCDR3.

Sáng chế đề cập đến polypeptit gắn kết với CD3 mà cảm ứng tính gây độc tế bào của tế bào T được định hướng lại (redirected T-cell cytotoxicity-RTCC). Ví dụ, polypeptit gắn kết với CD3 có thể cảm ứng RTCC với EC50 bằng khoảng 30pM hoặc thấp hơn. Theo một vài phương án, polypeptit gắn kết với CD3 không thể hiện hoặc thể hiện hoạt tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể-ADCC) tối thiểu và/hoặc hoạt tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (complement-dependent cytotoxicity-CDC). Theo các khía cạnh nhất định, hoạt tính ADCC và/hoặc CDC vô hiệu được gây ra bởi các đột biến ở vùng bản lề và vùng cố định Ig (ví dụ, Fc).

Polypeptit gắn kết với CD3 có thể chứa thêm vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch. Theo một vài phương án, vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch bao gồm vùng chức năng CH1 của globulin miễn dịch hoặc vùng chức năng CL của globulin miễn dịch. Theo một vài khía cạnh, polypeptit gắn kết với CD3 là một protein gắn kết với CD3 heterodime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất bao gồm, theo thứ tự từ đầu amino đến đầu carboxyl hoặc từ đầu carboxyl đến đầu amino, (a) vùng chức năng gắn kết với CD3 mà gắn kết đặc hiệu với CD3 của người, (b) vùng bản lề thứ nhất, (c) vùng cố định của globulin miễn dịch thứ nhất, và (d) vùng chức năng

heterodime hóa của globulin miễn dịch thứ nhất; và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai bao gồm, theo thứ tự từ đầu amino đến đầu carboxyl hoặc từ đầu carboxyl đến đầu amino, (a') vùng bản lề thứ hai, (b') vùng cố định của globulin miễn dịch thứ hai, và (c') vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch thứ hai mà khác vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch thứ nhất của polypeptit chuỗi đơn thứ nhất, trong đó các vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch thứ nhất và thứ hai kết hợp với nhau để tạo thành heterodime. Theo một phương án, vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch thứ nhất chứa vùng chức năng CH1 của globulin miễn dịch và vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch thứ hai chứa vùng chức năng CL của globulin miễn dịch, hoặc trong đó vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch thứ nhất chứa vùng chức năng CL của globulin miễn dịch và vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch thứ hai chứa vùng chức năng CH1 của globulin miễn dịch. Ít nhất một trong số các vùng cố định của globulin miễn dịch thứ nhất và thứ hai có thể chứa các vùng chức năng CH2 và CH3 globulin miễn dịch của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng; vùng chức năng CH3 globulin miễn dịch của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng; hoặc các vùng chức năng CH3 và CH4 globulin miễn dịch của IgE, IgM hoặc tổ hợp của chúng. Theo một vài khía cạnh, chuỗi polypeptit thứ hai của protein gắn kết với CD3 heterodime có thể chứa thêm vùng chức năng gắn kết thứ hai. Theo các phương án nhất định, vùng chức năng gắn kết thứ hai có thể ở đầu tận cùng amino hoặc đầu tận cùng carboxy so với vùng bản lề thứ hai.

Ở một vài dạng biến đổi, polypeptit gắn kết với CD3 có thể là phân tử kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép chứa vùng chức năng gắn kết với CD3 và vùng chức năng gắn kết thứ hai, trong đó các vùng chức năng gắn kết được sắp xếp theo thứ tự VH CD3-VL CD3-vùng chức năng gắn kết thứ hai VH-vùng chức năng gắn kết thứ hai VL hoặc VL CD3-VH CD3-vùng chức năng gắn kết thứ hai VH-vùng chức năng gắn kết thứ hai VL hoặc vùng chức năng gắn kết thứ hai VH-vùng chức năng gắn kết thứ hai VL-VH CD3-VL CD3 hoặc vùng chức năng gắn kết thứ hai VH-vùng chức năng gắn kết thứ hai VL-VL CD3-VH CD3.

Sáng chế cũng đề cập đến phân tử axit nucleic phân lập mã hóa vùng chức năng gắn kết với CD3 hoặc polypeptit gắn kết với CD3 được mô tả ở đây hoặc một phần của polypeptit hoặc vùng chức năng gắn kết với CD3 này. Theo một vài khía cạnh, sáng chế

đề cập đến vectơ biểu hiện chứa đoạn axit nucleic mã hóa vùng chức năng gắn kết với CD3 hoặc polypeptit gắn kết với CD3 được mô tả ở đây, trong đó đoạn axit nucleic được liên kết chức năng với các trình tự điều hòa thích hợp để biểu hiện đoạn axit nucleic trong tế bào chủ. Tế bào chủ tái tổ hợp chứa vectơ biểu hiện được đề cập trong sáng chế.

Sáng chế đề cập đến vectơ biểu hiện chứa các đơn vị biểu hiện thứ nhất và thứ hai, trong đó các đơn vị biểu hiện thứ nhất và thứ hai lần lượt là các đoạn axit nucleic thứ nhất và thứ hai mã hóa các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai của polypeptit gắn kết với CD3 heterodime, và trong đó các đoạn axit nucleic thứ nhất và thứ hai được liên kết chức năng với các trình tự điều hòa thích hợp để biểu hiện các đoạn axit nucleic trong tế bào chủ. Tế bào chủ tái tổ hợp chứa vectơ biểu hiện chứa các đơn vị biểu hiện thứ nhất và thứ hai là một phần của sáng chế.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp tạo ra polypeptit gắn kết với CD3, phương pháp này bao gồm: nuôi cấy tế bào chủ tái tổ hợp chứa vectơ biểu hiện được mô tả ở đây trong các điều kiện cho phép đoạn axit nucleic được biểu hiện, nhờ đó tạo ra polypeptit gắn kết với CD3. Theo một vài phương án, phương pháp tạo ra protein gắn kết với CD3 heterodime bao gồm: nuôi cấy tế bào chủ tái tổ hợp chứa các đơn vị biểu hiện thứ nhất và thứ hai, trong đó các đơn vị biểu hiện thứ nhất và thứ hai lần lượt là các đoạn axit nucleic thứ nhất và thứ hai mã hóa các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai của protein gắn kết với CD3 heterodime, trong đó các đoạn axit nucleic thứ nhất và thứ hai được liên kết chức năng với các trình tự điều hòa thích hợp để biểu hiện đoạn axit nucleic trong tế bào chủ, và trong đó việc nuôi cấy này là trong các điều kiện cho phép các đoạn axit nucleic thứ nhất và thứ hai được biểu hiện và các chuỗi polypeptit được mã hóa được tạo ra ở dạng protein gắn kết với CD3 heterodime. Các phương pháp này có thể bao gồm thêm bước thu hồi polypeptit gắn kết với CD3 hoặc protein gắn kết với CD3 heterodime.

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa polypeptit gắn kết với CD3 được mô tả ở đây và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp cảm ứng tính gây độc tế bào của tế bào T được định hướng lại (RTCC) chống lại tế bào biểu hiện kháng nguyên có liên quan đến khối u, phương pháp này bao gồm các bước: cho tế bào biểu hiện kháng nguyên có liên quan đến khối u này tiếp xúc với polypeptit gắn kết với CD3, trong đó việc tiếp xúc này được tiến hành trong các điều kiện cho phép RTCC chống lại tế bào biểu hiện kháng nguyên có liên quan đến khối u được cảm ứng. Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế sự phát

triển khối u ở đối tượng cần sử dụng, bao gồm cho đối tượng này sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị polypeptit gắn kết với CD3 hoặc dược phẩm được mô tả ở đây. Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư hoặc rối loạn tự miễn ở đối tượng cần điều trị, bao gồm cho đối tượng này sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị polypeptit gắn kết với CD3 hoặc dược phẩm được mô tả ở đây. Các ví dụ không giới hạn về bệnh ung thư có thể được điều trị bằng các phương pháp và các polypeptit gắn kết với CD3 được mô tả ở đây bao gồm bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư vú (ví dụ, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính), u melanin, bệnh ung thư tuyến thượng thận, lympho tế bào vỏ não, bệnh bạch cầu cấp tính thể lympho, bệnh bạch cầu mạn tính thể lympho, u lympho không Hodgkin, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho B, u nhánh tế bào đơn nhân tủy xương bùng nổ (blastic plasmocytoid dendritic neoplasm -BPDCN), và bệnh bạch cầu tế bào tóc.

Sáng chế đề cập đến vùng chức năng gắn kết với CD3 mà gắn kết đặc hiệu với CD3 của người và bao gồm SEQ ID NO: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, hoặc 60.

Sáng chế cũng đề cập đến protein gắn kết với CD3 là dime của hai polypeptit giống nhau, trong đó mỗi polypeptit là polypeptit bất kỳ trong số các polypeptit gắn kết với CD3 được mô tả ở đây.

Các phương án này và các phương án khác và/hoặc các khía cạnh khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng dựa vào phần mô tả chi tiết sáng chế và các hình vẽ đi kèm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 (phần trên) là đồ thị thể hiện các kết quả của nghiên cứu phân tích tế bào theo dòng chảy đánh giá sự gắn kết của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 với các tế bào Jurkat T. Cường độ huỳnh quang trung bình (mean fluorescence intensity-MFI) của các phân tử gắn kết trên các tế bào sống được thể hiện trên trục y. Nồng độ (nM) của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 được thể hiện trên trục x. Bảng (phần dưới) thể hiện các giá trị EC_{50} thu được từ số liệu trên đồ thị.

Fig.2 (phần trên) là đồ thị thể hiện các kết quả của nghiên cứu phân tích tế bào theo dòng chảy đánh giá sự gắn kết của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 với

dòng phụ của dòng tế bào T Jurkat có mức biểu hiện CD3 cao hơn. Cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của các phân tử gắn kết trên các tế bào sống được thể hiện trên trục y. Nồng độ (nM) của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 được thể hiện trên trục x. Bảng (phần dưới) thể hiện các giá trị EC_{50} thu được từ số liệu trên đồ thị.

Fig.3 là đồ thị thể hiện các kết quả của nghiên cứu đo hàm lượng flo bằng tia quét vi phân được tiến hành với các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3. Hình vẽ này cũng thể hiện các giá trị điểm chuyển tiếp nhiệt trung bình (Tm) thu được từ số liệu trên đồ thị.

Fig.4 là đồ thị thể hiện các kết quả của nghiên cứu phân tích tế bào theo dòng chảy đánh giá sự gắn kết của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 với dòng phụ của dòng tế bào T Jurkat có mức biểu hiện CD3 cao hơn. Cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của các phân tử gắn kết trên các tế bào sống được thể hiện trên trục y. Nồng độ (nM) của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 được thể hiện trên trục x.

Fig.5 là đồ thị thể hiện các kết quả của nghiên cứu phân tích tế bào theo dòng chảy đánh giá sự gắn kết của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 với dòng phụ của dòng tế bào T Jurkat có mức biểu hiện CD3 cao hơn. Cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của các phân tử gắn kết trên các tế bào sống được thể hiện trên trục y. Nồng độ (nM) của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 được thể hiện trên trục x.

Fig.6 (phần trên) là đồ thị thể hiện các kết quả của thử nghiệm giải phóng crom-51 đánh giá hiệu quả của các cấu trúc kháng PSMA và kháng CD3 đặc hiệu kép trong việc gây ra tính gây độc tế bào của tế bào T phụ thuộc đích với PBMC của người trong 4 giờ chống lại các tế bào C4-2B. Tỷ lệ phân giải đặc hiệu so với tổng mức đối chứng phân giải được thể hiện trên trục y. Nồng độ (pM) của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 được thể hiện trên trục x. Bảng (phần dưới) thể hiện các giá trị EC_{50} thu được từ số liệu trên đồ thị.

Fig.7A và Fig.7B là các đồ thị thể hiện các kết quả của nghiên cứu phân tích tế bào theo dòng chảy đánh giá sự gắn kết của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 với các tế bào T Cynomolgus. Cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của các phân tử gắn kết trên các tế bào sống được thể hiện trên trục y của mỗi đồ thị. Nồng độ (nM) của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 được thể hiện trên trục x của mỗi đồ thị.

Fig.8A và Fig.8B là các đồ thị thể hiện các kết quả của thử nghiệm giải phóng crom-51 đánh giá hiệu quả của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 trong việc cảm ứng tính gây độc tế bào của tế bào T phụ thuộc đích với PBMC Cynomolgus trong 4 giờ chống lại các tế bào C4-2B. Tỷ lệ phân giải đặc hiệu so với tổng mức đối chứng phân giải được thể hiện trên trục y của mỗi đồ thị. Nồng độ (pM) của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 được thể hiện trên trục x của mỗi đồ thị.

Fig.9 là đồ thị thể hiện các kết quả của nghiên cứu phân tích tế bào theo dòng chảy đánh giá sự gắn kết của các cấu trúc kháng CD37 và kháng CD3 đặc hiệu kép với các tế bào T Cynomolgus. Cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của các phân tử gắn kết trên các tế bào sống được thể hiện trên trục y. Nồng độ (nM) của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 được thể hiện trên trục x. TSC394 DY được dùng để chỉ cấu trúc TSC394 có các gốc thay thế E86D và F87Y.

Fig.10 (phần trên) là đồ thị thể hiện các kết quả của thử nghiệm giải phóng crom-51 đánh giá hiệu quả của các cấu trúc kháng CD37 và kháng CD3 đặc hiệu kép trong việc cảm ứng tính gây độc tế bào của tế bào T phụ thuộc đích với PBMC Cynomolgus trong 4 giờ chống lại các tế bào Ramos. Tỷ lệ phân giải đặc hiệu so với tổng mức đối chứng phân giải được thể hiện trên trục y của mỗi đồ thị. Nồng độ (pM) của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 được thể hiện trên trục x của mỗi đồ thị. Bảng (phần dưới) thể hiện các giá trị EC_{50} thu được từ số liệu trên đồ thị. TSC394 DY được dùng để chỉ cấu trúc TSC394 có các gốc thay thế E86D và F87Y.

Fig.11 là đồ thị thể hiện các kết quả của nghiên cứu đánh giá độ ổn định bảo quản của các cấu trúc vùng chức năng gắn kết với CD3 ở nhiệt độ 25°C trong số ngày được chỉ ra trên trục x. CAS105 là cấu trúc đối chứng chứa vùng chức năng gắn kết với CD3 DRA222.

Fig.12 là đồ thị thể hiện các kết quả của nghiên cứu đánh giá độ ổn định trong huyết thanh của các phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 x kháng CD3 trong huyết thanh người trong một số ngày được chỉ ra trên trục x.

Fig.13 thể hiện sự sắp thẳng hàng của trình tự axit amin của scFv DRA222 (SEQ ID NO:85), scFv TSC455 (SEQ ID NO:83), và scFv TSC456 (SEQ ID NO:84). Các trình tự của các cấu trúc này cũng được thể hiện trong bảng 14.

Fig.14 là đồ thị thể hiện các kết quả của nghiên cứu đo nồng độ trong huyết thanh của các phân tử gắn kết đặc hiệu kép kháng PSMA x kháng CD3 ở chuột BALB/c ở dạng hàm thời gian. Các kết quả được biểu hiện ở dạng nồng độ trung bình trong huyết thanh (µg/mL) theo thời gian đối với mỗi nhóm điều trị. Mỗi điểm thể hiện giá trị trung bình (+độ lệch chuẩn) của từng động vật.

Fig.15 là bảng thể hiện sự so sánh của các thông số dược động học của các phân tử gắn kết đặc hiệu kép kháng PSMA x kháng CD3 ở chuột BALB/c.

Fig.16 là đồ thị thể hiện các kết quả của nghiên cứu đo nồng độ trong huyết thanh của các phân tử gắn kết đặc hiệu kép kháng ROR1 x kháng CD3 ở chuột NSG ở dạng hàm thời gian. Các kết quả được biểu hiện ở dạng nồng độ trung bình trong huyết thanh (µg/mL) theo thời gian đối với mỗi nhóm điều trị.

Fig.17A và Fig.17B là các bảng thể hiện sự so sánh của các thông số dược động học của các phân tử gắn kết đặc hiệu kép kháng ROR1 x kháng CD3 ở chuột NSG. Fig.17A thể hiện các ước lượng thông số dược động học được tính toán bằng phân tích NCA đối với việc dùng liều IV với việc lấy mẫu thưa và trọng số đồng dạng đối với mỗi nhóm điều trị. Fig.17B thể hiện các ước lượng thông số dược động học được xác định bằng mô hình IV 2 ngăn với trọng số 1/Y đối với mỗi nhóm điều trị.

Fig.18 là đồ thị thể hiện các kết quả của nghiên cứu phân tích các tác dụng của các phân tử gắn kết đặc hiệu kép kháng ROR1 x kháng CD3 đến sự phát triển khối u ghép dị loài MDA-MB-231.

Fig.19 là đồ thị thể hiện các kết quả của nghiên cứu phân tích các tác dụng của các phân tử gắn kết đặc hiệu kép kháng ROR1 x kháng CD3 đến sự phát triển khối u ghép dị loài Kasumi-2. Các kết quả được thể hiện đối với tế bào T của người người cho số 336.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến vùng chức năng gắn kết mà gắn kết đặc hiệu với CD3 (cụm biệt hóa 3) và phân tử gắn kết (ví dụ các polypeptit và protein) mà gắn kết đặc hiệu với CD3. Các phân tử gắn kết này có thể gắn kết đặc hiệu với CD3 và với ít nhất một đích khác. Theo một vài phương án, phân tử gắn kết với CD3 được mô tả ở đây có profin sản xuất thuận lợi, có một hoặc nhiều đặc tính được mô tả dưới đây. Theo các phương án nhất định, các CDR từ kháng thể kháng CD3 Cris7 đã được sử dụng để thao tác di truyền các phân tử gắn kết với CD3 với các đặc tính mới và cải thiện. Do đó, sáng chế đề cập đến protein và vùng chức năng gắn kết kháng CD3 được làm tương thích với người mà

có các đặc tính cải thiện (ví dụ, độ ổn định nhiệt, độ ổn định bảo quản, thời gian bán thải trong huyết thanh, sự tạo thành các chất kết tụ có trọng lượng phân tử cao giảm) so với protein và vùng chức năng gắn kết kháng CD3 khác. Theo một vài khía cạnh của sáng chế, phân tử gắn kết với CD3 là ổn định nhiệt. Ví dụ, phân tử có thể có độ ổn định nhiệt cải thiện so với phân tử gắn kết với CD3 khác (ví dụ, DRA222). Các phân tử gắn kết với CD3 có thể có hiệu suất sản xuất cao và thời gian bán thải trong huyết thanh dài và thời gian bán thải trong bảo quản dài. Hơn nữa, các phân tử gắn kết với CD3 được mô tả ở đây có thể có nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ bất lợi thấp nếu được dùng cho đối tượng. Ví dụ, các phân tử gắn kết với CD3 có thể dẫn đến giải phóng xytokin với lượng thấp.

Theo sáng chế, khoảng nồng độ bất kỳ, khoảng phần trăm, khoảng tỷ lệ, hoặc khoảng số nguyên được hiểu là bao gồm giá trị của số nguyên bất kỳ trong khoảng được viện dẫn và, nếu thích hợp, các phân số của chúng (như một phần mười và một phần một trăm của số nguyên), trừ khi được quy định theo cách khác. Cần hiểu rằng các thuật ngữ chỉ số ít như được sử dụng ở đây được hiểu là "một hoặc nhiều" thành phần được liệt kê trừ khi được quy định theo cách khác. Việc sử dụng thuật ngữ thay thế (*ví dụ*, "hoặc") nên được hiểu có nghĩa là một trong hai, cả hai hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "bao gồm" và "chứa" được sử dụng với nghĩa tương đồng. Ngoài ra, cần hiểu rằng các polypeptit chứa tổ hợp khác nhau của các thành phần (*ví dụ*, vùng chức năng hoặc vùng) và các phần tử thế được mô tả ở đây, được bộc lộ bởi sáng chế ở phạm vi như thể mỗi polypeptit được mô tả riêng rẽ. Do đó, việc chọn lọc các thành phần cụ thể của mỗi polypeptit là thuộc phạm vi của sáng chế.

Toàn bộ các tài liệu, hoặc các phần của tài liệu, được viện dẫn ở đây, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các patent, đơn yêu cầu cấp patent, bài báo, sách, và chuyên luận, được đưa và đây bằng cách viện dẫn nhằm mục đích bất kỳ. Trong trường hợp mà một hoặc nhiều tài liệu hoặc các phần tài liệu viện dẫn định nghĩa một thuật ngữ mà trái với định nghĩa của thuật ngữ trong sáng chế, thì định nghĩa trong đơn có ưu thế hơn. Tuy nhiên, đề cập đến tài liệu tham khảo, bài báo, công bố, patent, công bố patent, và đơn yêu cầu cấp patent được viện dẫn ở đây không và không nên được coi là sự thừa nhận, hoặc dạng gợi ý bất kỳ, mà góp phần tạo nên giải pháp kỹ thuật đã biết có giá trị hoặc tạo nên một phần của kiến thức chung thông thường ở nước bất kỳ trên thế giới.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "vùng chức năng gắn kết" hoặc "vùng gắn kết" được dùng để chỉ vùng chức năng, vùng, phần hoặc vị trí của protein, polypeptit, oligopeptit, hoặc peptit hoặc kháng thể hoặc vùng gắn kết thu được từ kháng thể có khả năng nhận diện đặc hiệu và gắn kết với phân tử đích, như kháng nguyên, phối tử, thụ thể, cơ chất, hoặc chất ức chế (*ví dụ*, CD3). Vùng chức năng gắn kết được lấy làm ví dụ bao gồm các vùng biến đổi của kháng thể chuỗi đơn (*ví dụ*, các kháng thể vùng chức năng, sFv, scFv, scFab), thụ thể vùng chức năng ngoại bào, và phối tử (*ví dụ*, xytokin, chemokin). Theo các phương án nhất định, vùng chức năng gắn kết chứa hoặc bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên (*ví dụ*, chứa trình tự chuỗi nặng biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi hoặc ba vùng quyết định bổ trợ chuỗi nhẹ (complemetary determining region-CDR) và ba CDR chuỗi nặng từ kháng thể được đặt vào trong vùng khung lựa chọn (framework region-FR) (*ví dụ*, các FR của người tùy ý chứa một hoặc nhiều thay thế axit amin). Nhiều thử nghiệm đã được biết đến để xác định vùng chức năng gắn kết theo sáng chế mà gắn kết đặc hiệu với đích cụ thể, bao gồm thấm tách Tây, ELISA, sàng lọc thư viện biểu hiện thể thực khuẩn, và phân tích tương tác BIACORE®. Như được sử dụng ở đây, polypeptit gắn kết với CD3 có thể có "vùng chức năng gắn kết thứ nhất" và, tùy ý, "vùng chức năng gắn kết thứ hai." Theo các phương án nhất định, "vùng chức năng gắn kết thứ nhất" là vùng chức năng gắn kết với CD3 và dạng này là kháng thể hoặc vùng chức năng hoặc protein giống kháng thể. Theo các phương án nhất định bao gồm cả vùng chức năng gắn kết thứ nhất và vùng chức năng gắn kết thứ hai, vùng chức năng gắn kết thứ hai là vùng chức năng gắn kết-kháng nguyên khối u. Theo các phương án khác, vùng chức năng gắn kết thứ hai là vùng chức năng gắn kết với CD3 thứ hai. Theo các phương án khác nữa, vùng chức năng gắn kết thứ hai là vùng chức năng gắn kết ngoài vùng chức năng gắn kết-kháng nguyên khối u.

Protein hoặc vùng chức năng gắn kết "gắn kết đặc hiệu" với đích nếu nó gắn kết với đích với ái lực hoặc K_a (*tức là*, hằng số liên kết cân bằng của tương tác gắn kết cụ thể với đơn vị bằng 1/M) bằng hoặc lớn hơn 10^5 M^{-1}, mà hầu như không gắn kết đáng kể với các thành phần khác có mặt trong mẫu thử nghiệm. Vùng chức năng gắn kết có thể được phân loại là vùng chức năng gắn kết "ái lực cao" và vùng chức năng gắn kết "ái lực thấp". Vùng chức năng gắn kết "ái lực cao" được dùng để chỉ các vùng chức năng gắn kết có K_a ít nhất là 10^7 M^{-1}, ít nhất là 10^8 M^{-1}, ít nhất là 10^9 M^{-1}, ít nhất là 10^{10} M^{-1}, ít nhất là 10^{11} M^{-1}, ít nhất là 10^{12} M^{-1}, hoặc ít nhất là 10^{13} M^{-1}. Vùng chức năng gắn kết "ái lực

thấp" được dùng để chỉ các vùng chức năng gắn kết có K_a tối đa 10^7 M^{-1}, tối đa 10^6 M^{-1}, tối đa 10^5 M^{-1}. Theo cách khác, ái lực có thể được định nghĩa là hằng số phân ly cân bằng (K_d) của một tương tác gắn kết cụ thể với đơn vị bằng M (*ví dụ*, 10^{-5} M đến 10^{-13} M). Ái lực của các polypeptit vùng chức năng gắn kết và các polypeptit chuỗi đơn theo sáng chế có thể dễ dàng được xác định bằng các kỹ thuật thông thường (xem *tài liệu, ví dụ*, Scatchard et al. (1949) Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:660; và các patent Mỹ số 5,283,173, 5,468,614, hoặc tài liệu tương đương).

"CD3" đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này dưới dạng phức đa protein gồm sáu chuỗi (*xem tài liệu, ví dụ*, Abbas và Lichtman, 2003; Janeway *et al.*, p. 172 và 178, 1999), CD3 là các cấu trúc dưới phân tử của phức hợp thụ thể tế bào T. Ở động vật có vú, các cấu trúc dưới phân tử CD3 của phức hợp thụ thể tế bào T là chuỗi CD3γ, chuỗi CD3δ, hai chuỗi CD3ε, và homodime của các chuỗi CD3ζ. Các chuỗi CD3γ, CD3δ, và CD3ε là các protein trên bề mặt tế bào có liên quan chặt chẽ với nhau của siêu họ globulin miễn dịch chứa vùng chức năng của globulin miễn dịch đơn. Các vùng xuyên màng của các chuỗi CD3γ, CD3δ, và CD3ε mang điện tích âm, là đặc điểm đặc trưng cho phép các chuỗi này gắn kết với các chuỗi thụ thể tế bào T mang điện tích dương. Mỗi đuôi nội bào của các chuỗi CD3γ, CD3δ, và CD3ε có một motip bảo toàn đã biết đến dưới dạng motip hoạt hóa dựa trên thụ thể miễn dịch tyrosin hoặc ITAM, trong khi đó mỗi chuỗi CD3ζ có ba motip. Được tin rằng ITAM là quan trọng đối với khả năng truyền tín hiệu của phức hợp TCR. CD3 được sử dụng trong sáng chế có thể có nguồn gốc từ nhiều loài động vật khác nhau, bao gồm người, khỉ, chuột nhắt, chuột cống hoặc các động vật có vú khác.

Như được sử dụng ở đây, "thay thế bảo toàn" được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này là thay thế một axit amin cho axit amin khác có các đặc tính tương tự. Thay thế bảo toàn được lấy làm ví dụ là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (*xem tài liệu, ví dụ*, công bố đơn quốc tế số WO 97/09433, trang 10, được công bố ngày 13/03/1997; Lehninger, Biochemistry, Second Edition; Worth Publishers, Inc. NY:NY (1975), pp.71-77; Lewin, Genes IV, Oxford University Press, NY and Cell Press, Cambridge, MA (1990), p. 8). Theo các phương án nhất định, thay thế bảo toàn bao gồm thay thế leuxin thành serin.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dẫn xuất" được dùng để chỉ việc thay đổi một hoặc nhiều gốc axit amin của peptit bằng phương pháp hóa học hoặc sinh học, có hoặc

không có enzym, *ví dụ*, bằng cách glycosyl hóa, alkyl hóa, axyl hóa, sự tạo thành este, hoặc sự tạo thành amit.

Như được sử dụng ở đây, polypeptit hoặc trình tự axit amin "thu được từ" protein hoặc polypeptit được chọn được dùng để chỉ nguồn gốc của polypeptit. Theo các phương án nhất định, polypeptit hoặc trình tự axit amin thu được từ một trình tự cụ thể (đôi khi được dùng để chỉ là trình tự "ban đầu" hoặc "gốc" hoặc "có tính gốc") có trình tự axit amin mà về cơ bản giống với trình tự ban đầu hoặc một phần của nó, trong đó phần này chứa ít nhất là 10-20 axit amin, ít nhất là 20-30 axit amin, hoặc ít nhất là 30-50 axit amin, hoặc ít nhất là 50-150 axit amin, hoặc mặt khác có thể xác định được đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này vì có nguồn gốc trong trinh tự ban đầu. Ví dụ, vùng chức năng gắn kết có thể thu được từ kháng thể, ví dụ, Fab, F(ab')2, Fab', scFv, kháng thể đơn vùng chức năng (sdAb), v.v..

Các polypeptit thu được từ một polypeptit khác có thể có một hoặc nhiều đột biến so với polypeptit ban đầu, *ví dụ*, một hoặc nhiều gốc axit amin được thay thế bằng gốc axit amin khác hoặc có một hoặc nhiều gốc axit amin thêm hoặc mất. Polypeptit có thể bao gồm trình tự axit amin mà không có nguồn gốc trong tự nhiên. Các biến đổi như vậy về cơ bản có mức đồng nhất hoặc mức tương đồng trình tự ít hơn 100% so với polypeptit ban đầu. Theo một phương án, biến thể này sẽ có trình tự axit amin có mức đồng nhất hoặc mức tương đồng trình tự với trình tự axit amin của polypeptit ban đầu nằm trong khoảng từ 60% đến dưới 100%. Theo một phương án khác, biến thể này sẽ có trình tự axit amin có từ khoảng 75% đến dưới 100%, từ khoảng 80% đến dưới 100%, từ khoảng 85% đến dưới 100%, từ khoảng 90% đến dưới 100%, từ khoảng 95% đến dưới 100% trình tự axit amin đồng nhất hoặc tương đồng với trình tự axit amin của polypeptit ban đầu.

Như được sử dụng ở đây, trừ khi được quy định theo cách khác, vị trí của gốc axit amin trong vùng biến đổi của phân tử globulin miễn dịch được đánh số theo tiêu chuẩn IMGT (Brochet, X, et al, Nucl. Acids Res. (2008) 36, W503-508), và vị trí của gốc axit amin trong vùng cố định của của phân tử globulin miễn dịch được đánh số theo danh pháp EU (Ward *et al.*, 1995 *Therap. Immunol.* 2:77-94). Quy ước đánh số Kabat (Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed. Bethesda, MD: Public Health

Service, National Institutes of Health (1991)) là một hệ đánh số khác được sử dụng để chỉ vị trí của gốc axit amin trong vùng biến đổi của phân tử globulin miễn dịch.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dime" được dùng để chỉ thực thể sinh học mà gồm hai cấu trúc dưới phân tử được liên kết với nhau thông qua một hoặc nhiều dạng lực nội phân tử, bao gồm liên kết cộng hóa trị (*ví dụ*, liên kết disulfua) và các tương tác khác (*ví dụ*, các tương tác tĩnh điện, cầu muối, liên kết hydro, và tương tác kỵ nước), và ổn định trong các điều kiện thích hợp (*ví dụ*, trong các điều kiện sinh lý, trong dung dịch chứa nước thích hợp để biểu hiện, tinh chế, và/hoặc bảo quản các protein tái tổ hợp, hoặc trong các điều kiện để tiến hành điện di không khử và/hoặc không biến tính). "Heterodime" hoặc "protein heterodime," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ dime được tạo thành từ hai polypeptit khác nhau. Heterodime không bao gồm kháng thể được tạo thành từ bốn polypeptit (*tức là*, hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng). "Homodime" hoặc "protein homodime," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ dime được tạo thành từ hai polypeptit giống nhau.

Theo một vài phương án, polypeptit gắn kết với CD3 bao gồm, theo thứ tự từ đầu amino đến đầu carboxyl hoặc theo thứ tự từ đầu carboxyl đến đầu amino, (i) vùng chức năng gắn kết thứ hai, (ii) vùng bản lề, (iii) vùng cố định của globulin miễn dịch, (iv) trình tự liên kết ở đầu carboxyl (hoặc trình tự liên kết ở đầu amino), và (v) vùng chức năng gắn kết với CD3. Như được sử dụng ở đây và tùy thuộc vào ngữ cảnh, "vùng bản lề" hoặc "bản lề" được dùng để chỉ vùng polypeptit giữa vùng chức năng gắn kết (ví dụ, vùng chức năng gắn kết với CD3 hoặc vùng chức năng gắn kết thứ hai) và vùng cố định của globulin miễn dịch. Như được sử dụng ở đây và tùy thuộc vào ngữ cảnh, "trình tự liên kết" có thể được dùng để chỉ (1) vùng polypeptit nằm giữa các vùng V_H và V_L trong Fv chuỗi đơn (scFv) hoặc (2) vùng polypeptit nằm giữa vùng cố định của globulin miễn dịch và vùng chức năng gắn kết thứ hai trong polypeptit gắn kết với CD3 bao gồm hai vùng chức năng gắn kết. Vùng polypeptit nằm giữa vùng cố định của globulin miễn dịch và vùng chức năng gắn kết với CD3 trong polypeptit gắn kết với CD3 bao gồm hai vùng chức năng gắn kết cũng có thể được dùng để chỉ "trình tự liên kết ở đầu carboxyl" hoặc "trình tự liên kết ở đầu amino." Các ví dụ không giới hạn về các trình tự liên kết ở đầu carboxyl và đầu amino bao gồm các trình tự liên kết linh động chứa các đoạn lặp glyxin-serin, và các trình tự liên kết thu được từ (a) vùng liên vùng chức năng của protein xuyên

màng (*ví dụ*, protein xuyên màng typ I); (b) vùng cuống của C-lectin typ II; hoặc (c) vùng bản lề globulin miễn dịch. Các ví dụ không giới hạn về các vùng bản lề và trình tự liên kết được đề cập trong các bảng 1 và 2. Theo một vài phương án, "trình tự liên kết" có chức năng đệm phù hợp với tương tác của hai vùng chức năng gắn kết lân cận sao cho polypeptit thu được vẫn có ái lực gắn kết đặc hiệu với phân tử đích giống như kháng thể mà bao gồm cùng các vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng. Theo các phương án nhất định, một trình tự liên kết gồm từ năm đến khoảng 35 axit amin, ví dụ, từ khoảng 15 đến khoảng 25 axit amin.

"Vùng bản lề globulin miễn dịch kiểu dại" được dùng để chỉ các trình tự axit amin vùng bản lề giữa và trên có nguồn gốc trong tự nhiên được nằm giữa và liên kết các vùng chức năng CH1 và CH2 (đối với IgG, IgA, và IgD) hoặc được nằm giữa và liên kết các vùng chức năng CH1 và CH3 (đối với IgE và IgM) được phát hiện thấy ở chuỗi nặng của kháng thể. Theo các phương án nhất định, trình tự vùng bản lề globulin miễn dịch kiểu dại là có nguồn gốc từ người, và có thể bao gồm vùng bản lề IgG của người.

"Vùng bản lề globulin miễn dịch kiểu dại biến đổi" hoặc "vùng bản lề globulin miễn dịch biến đổi" được dùng để chỉ (a) vùng bản lề globulin miễn dịch kiểu dại với tối đa 30% axit amin thay đổi (*ví dụ*, tối đa 25%, 20%, 15%, 10%, hoặc 5% axit amin thay thế hoặc mất), hoặc (b) một phần của vùng bản lề globulin miễn dịch kiểu dại có chiều dài khoảng 5 axit amin (*ví dụ*, khoảng 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 axit amin) tối đa khoảng 120 axit amin (ví dụ, có chiều dài khoảng 10 đến khoảng 40 axit amin hoặc khoảng 15 đến khoảng 30 axit amin hoặc khoảng 15 đến khoảng 20 axit amin hoặc khoảng 20 đến khoảng 25 axit amin), có tối đa khoảng 30% axit amin thay đổi (*ví dụ*, tối đa khoảng 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, hoặc 1% axit amin thay thế hoặc mất hoặc tổ hợp của chúng), và có vùng bản lề trung tâm IgG như được mô tả trong patent Mỹ số US 2013/0129723 và US 2013/0095097.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "được làm tương thích với người" được dùng để chỉ quá trình tạo ra kháng thể hoặc protein gắn kết của globulin miễn dịch và các polypeptit thu được từ các loài không phải người (*ví dụ*, chuột nhắt hoặc chuột cống) có tính sinh miễn dịch ít hơn với người, trong khi đó vẫn có các đặc tính gắn kết kháng nguyên của kháng thể gốc, bằng cách sử dụng các kỹ thuật thao tác di truyền. Theo một vài phương án, (các) vùng chức năng gắn kết của kháng thể hoặc protein gắn kết của

globulin miễn dịch và các polypeptit (*ví dụ*, các vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, Fab, scFv) được làm tương thích với người. Vùng chức năng gắn kết không có nguồn gốc từ người có thể được làm tương thích với người bằng cách sử dụng các kỹ thuật được biết đến là ghép CDR (Jones *et al.*, *Nature* 321:522 (1986)) và các biến thể của chúng, kể cả "tạo hình lại" (Verhoeyen, *et al.*, 1988 *Science* 239:1534-1536; Riechmann, *et al.*, 1988 *Nature* 332:323-337; Tempest, *et al.*, *Bio/Technol* 1991 9:266-271), "siêu khảm" (Queen, *et al.*, 1989 *Proc Natl Acad Sci USA* 86:10029-10033; Co, *et al.*, 1991 *Proc Natl Acad Sci USA* 88:2869-2873; Co, *et al.*, 1992 *J Immunol* 148:1149-1154), và "ngụy trang" (Mark, *et al.*, "Derivation of therapeutically active humanized and veneered anti-CD18 antibodies." In: Metcalf BW, Dalton BJ, eds. Cellular adhesion: molecular definition to therapeutic potential. New York: Plenum Press, 1994: 291-312). Nếu được thu từ nguồn không phải của người, các vùng khác của kháng thể hoặc protein gắn kết của globulin miễn dịch và các polypeptit, như vùng bản lề và các vùng chức năng của vùng cố định, cũng có thể được làm tương thích với người.

"Vùng chức năng dime hóa globulin miễn dịch" hoặc "vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch", như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ vùng chức năng globulin miễn dịch của một chuỗi polypeptit ưu tiên tương tác hoặc gắn kết với vùng chức năng globulin miễn dịch khác của chuỗi polypeptit thứ hai, trong đó tương tác giữa các vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch khác nhau hầu như góp phần hoặc thúc đẩy hiệu quả quá trình heterodime hóa của các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai (*tức là*, tạo thành dime giữa hai chuỗi polypeptit khác nhau, mà cũng được dùng để chỉ là "heterodime"). Các tương tác giữa các vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch "hầu như góp phần hoặc thúc đẩy hiệu quả" quá trình heterodime hóa của các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai nếu có sự giảm dime hóa có ý nghĩa thống kê giữa các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai khi không có mặt vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch của chuỗi polypeptit thứ nhất và/hoặc vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch của chuỗi polypeptit thứ hai. Theo các phương án nhất định, nếu các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được đồng biểu hiện, ít nhất là 60%, ít nhất khoảng 60% đến khoảng 70%, ít nhất khoảng 70% đến khoảng 80%, ít nhất là 80% đến khoảng 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai tạo thành heterodime với nhau. Vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch tiêu biểu bao gồm vùng chức năng CH1 của globulin

miễn dịch, vùng chức năng CL của globulin miễn dịch (*ví dụ*, isotyp Cκ hoặc Cλ), hoặc các dẫn xuất của chúng, bao gồm các vùng chức năng CH1 và CL của globulin miễn dịch kiểu dại và các vùng CH1 và CL globulin miễn dịch biến đổi (hoặc đột biến), như được đề cập trong đó.

"Vùng cố định của globulin miễn dịch" hoặc "vùng cố định" là thuật ngữ được định nghĩa ở đây được dùng để chỉ trình tự peptit hoặc polypeptit mà tương ứng với hoặc thu được từ một phần hoặc toàn bộ trong số một hoặc nhiều vùng chức năng của vùng cố định. Theo các phương án nhất định, vùng cố định của globulin miễn dịch tương ứng với hoặc được thu từ một phần hoặc toàn bộ trong số một hoặc nhiều vùng chức năng của vùng cố định, nhưng không phải toàn bộ các vùng chức năng của vùng cố định của kháng thể nguồn. Theo các phương án nhất định, vùng cố định bao gồm các vùng chức năng CH2 và CH3 IgG, ví dụ, các vùng chức năng CH2 và CH3 IgG1. Theo các phương án nhất định, vùng cố định không chứa vùng chức năng CH1. Theo các phương án nhất định, các vùng chức năng của vùng cố định tạo nên vùng cố định là có nguồn gốc từ người. Theo một vài phương án (ví dụ, ở các dạng biến đổi nhất định của protein hoặc polypeptit gắn kết với CD3), các vùng chức năng của vùng cố định của protein dung hợp theo sáng chế không có hoặc có các chức năng hiệu ứng tối thiểu của tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity-ADCC) và hoạt hóa bổ thể và tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (complement-dependent cytotoxicity-CDC), đồng thời vẫn giữ được khả năng gắn kết với một vài thụ thể Fc (như $FcRn$, thụ thể Fc mới sinh) và giữ lại được thời gian bán thải tương đối dài *in vivo*. Ở các dạng biến đổi khác, protein dung hợp theo sáng chế bao gồm các vùng chức năng cố định mà vẫn giữ lại được chức năng hiệu ứng như vậy của một trong hai hoặc cả hai ADCC và CDC. Theo các phương án nhất định, vùng chức năng gắn kết theo sáng chế được dung hợp với vùng cố định IgG1 của người, trong đó IgG1 vùng cố định có một hoặc nhiều axit amin sau bị đột biến: leuxin ở vị trí 234 (L234), leuxin ở vị trí 235 (L235), glyxin ở vị trí 237 (G237), glutamat ở vị trí 318 (E318), lysin ở vị trí 320 (K320), lysin ở vị trí 322 (K322), hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng (đánh số theo hệ đánh số EU). Ví dụ, một hoặc nhiều axit amin bất kỳ trong số các axit amin này có thể được thay đổi thành alanin. Theo một phương án khác, vùng chức năng Fc IgG1 có mỗi trong số các gốc L234, L235, G237, E318, K320, và K322 (theo hệ đánh số EU) được đột biến thành alanin (*tức là*, L234A, L235A, G237A, E318A, K320A, và K322A, tương

ứng), và tùy ý cả các đột biến N297A (*tức là*, về cơ bản làm mất quá trình glycosyl hóa của vùng chức năng CH2).

"Vùng Fc" hoặc "vùng chức năng Fc" được dùng để chỉ trình tự polypeptit tương ứng với hoặc thu được từ một phần của kháng thể nguồn mà chịu trách nhiệm cho việc gắn kết với các thụ thể kháng thể trên các tế bào và thành phần C1q của bổ thể. Fc viết tắt cho "đoạn kết tinh," đoạn kháng thể mà sẽ dễ dàng tạo thành tinh thể protein. Các đoạn protein riêng biệt, mà ban đầu được mô tả bởi quá trình phân cắt nhờ phân giải protein, có thể xác định toàn bộ cấu trúc chung của protein globulin miễn dịch. Như được định nghĩa ban đầu trong tài liệu tham khảo, đoạn Fc bao gồm các vùng bản lề chuỗi nặng được liên kết bằng liên kết disulfua, các vùng chức năng CH2, và CH3. Tuy nhiên, gần đây thuật ngữ này đã được áp dụng cho chuỗi đơn bao gồm CH3, CH2, và ít nhất là một phần của vùng bản lề đủ để tạo thành dime được liên kết bằng liên kết disulfua với chuỗi thứ hai như vậy. Để xem xét cấu trúc và chức năng của globulin miễn dịch, xem tài liệu Putnam, *The Plasma Proteins*, Vol. V (Academic Press, Inc., 1987), pp. 49-140; và Padlan, *Mol. Immunol.* 31:169-217, 1994. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ Fc bao gồm các biến thể của các trình tự có nguồn gốc trong tự nhiên.

Theo một vài phương án, protein gắn kết với CD3 bao gồm khung protein như được mô tả tổng quát trong, ví dụ, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2003/0133939, 2003/0118592, và 2005/0136049. Protein gắn kết với CD3 có thể bao gồm, theo thứ tự từ đầu amino đến đầu carboxyl, vùng chức năng gắn kết thứ nhất, vùng bản lề, và vùng cố định của globulin miễn dịch. Theo các phương án khác, protein gắn kết với CD3 bao gồm khung protein như được mô tả tổng quát trong, ví dụ, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2009/0148447. Protein gắn kết với CD3 có thể bao gồm, theo thứ tự từ đầu carboxyl đến đầu amino, vùng cố định của globulin miễn dịch, vùng bản lề và vùng chức năng gắn kết thứ nhất.

Các polypeptit gắn kết với CD3 và protein được mô tả ở đây có thể bao gồm khung protein gắn kết đa đặc hiệu. Các polypeptit và protein gắn kết đa đặc hiệu sử dụng các khung được mô tả, ví dụ, trong công bố đơn PCT số WO 2007/146968, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2006/0051844, công bố đơn PCT số WO 2010/040105, công bố đơn PCT số WO 2010/003108, patent Mỹ số 7,166,707 và patent Mỹ số 8,409,577, mà được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Protein gắn kết với CD3 có thể bao gồm hai

vùng chức năng gắn kết (các vùng chức năng có thể được thiết kế để gắn kết đặc hiệu với các đích giống nhau hoặc khác nhau), hai vùng bản lề, và vùng cố định của globulin miễn dịch. Protein gắn kết với CD3 có thể là protein homodime gồm hai polypeptit giống nhau được liên kết bằng liên kết disulfua.

Như được sử dụng ở đây, "vùng cuống" của C-lectin typ II được dùng để chỉ một phần của vùng chức năng ngoại bào của C-lectin typ II mà được nằm giữa vùng chức năng giống lectin typ C (CTLD; *ví dụ*, tương tự với CTLD của các thụ thể tế bào giết tự nhiên) và vùng chức năng xuyên màng. Ví dụ, trong phân tử CD94 của người (Số đăng ký ngân hàng gen AAC50291.1, PRI November 30, 1995), vùng chức năng ngoại bào tương ứng với các gốc axit amin 34-179, trong khi đó CTLD tương ứng với các gốc axit amin 61-176. Do đó, vùng cuống của phân tử CD94 của người bao gồm các gốc axit amin 34-60, mà được phát hiện thấy giữa màng và CTLD (xem tài liệu Boyington *et al.*, *Immunity* 10:75, 1999; đối với các mô tả các vùng cuống khác, cũng xem *tài liệu* Beavil *et al.*, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 89:753, 1992; và Figdor *et al.*, *Nature Rev. Immunol.* 2:77, 2002). Các C-lectin typ II này cũng có thể có từ 6 đến 10 axit amin nối giữa vùng cuống và vùng xuyên màng hoặc CTLD. Theo một ví dụ khác, protein NGK2A của người bao gồm 233 axit amin (Số đăng ký ngân hàng gen P26715.1, PRI June 15, 2010) có vùng chức năng xuyên màng nằm trong khoảng từ các axit amin 71-93 và vùng ngoại bào nằm trong khoảng axit amin 94-233. CTLD bao gồm các axit amin 119-231, và vùng cuống bao gồm các axit amin 99-116, mà nằm cạnh vùng nối gồm năm và hai axit amin. Các C-lectin typ II khác, cũng như là các vùng chức năng gắn kết với phối tử ngoại bào, các vùng liên vùng chức năng hoặc vùng cuống, và các CTLD là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (*xem, ví dụ*, số đăng ký ngân hàng gen. NP_001993.2; AAH07037.1, PRI July 15, 2006; NP_001773.1, PRI June 20, 1010; AAL65234.1, PRI January 17, 2002, và CAA04925.1, PRI November 14, 2006, đối với các trình tự của CD23, CD69, CD72, NKG2A và NKG2D của người và các mô tả của chúng, tương ứng).

Như được sử dụng ở đây, "vùng liên vùng chức năng" của protein xuyên màng (*ví dụ*, protein xuyên màng typ I) được dùng để chỉ một phần của vùng chức năng ngoại bào của protein xuyên màng nằm giữa hai vùng chức năng liền kề. Ví dụ về vùng liên vùng chức năng bao gồm các vùng liên kết các vùng chức năng Ig liền kề của các thành viên thuộc siêu họ globulin miễn dịch (*ví dụ*, vùng bản lề của globulin miễn dịch từ IgG, IgA,

IgD, hoặc IgE; vùng liên kết các vùng IgV và IgC2 của CD2; hoặc vùng liên kết các vùng chức năng IgV và IgC của CD80 hoặc CD86). Một ví dụ khác về vùng liên vùng chức năng là vùng liên kết vùng chức năng không phải của Ig và vùng chức năng IgC2 của CD22, lectin giống Ig gắn kết với axit sialic typ I.

Vùng polypeptit "thu được từ" vùng cuống của C-lectin typ II, hoặc "thu được từ" vùng liên vùng chức năng của protein xuyên màng (*ví dụ*, vùng bản lề của globulin miễn dịch), được dùng để chỉ trình tự có từ khoảng năm đến khoảng 150 axit amin, trình tự có từ khoảng 5 đến khoảng 100 axit amin, trình tự có từ khoảng 5 đến khoảng 50 trình tự, trình tự có từ khoảng 5 đến khoảng 40 axit amin, trình tự có từ khoảng 5 đến khoảng 30 axit amin, trình tự có từ khoảng 5 đến khoảng 25 axit amin, trình tự có từ khoảng 5 đến khoảng 20 axit amin, trình tự có từ khoảng 10 đến khoảng 25 axit amin, trình tự có từ khoảng 10 đến khoảng 20 axit amin, trình tự có từ khoảng 8 đến khoảng 20 axit amin, trình tự có từ khoảng 9 đến khoảng 20 trình tự axit amin, trình tự có từ khoảng 10 đến khoảng 20 axit amin, trình tự có từ khoảng 11 đến khoảng 20 axit amin, trình tự có từ khoảng 12 đến khoảng 20 axit amin, trình tự có từ khoảng 13 đến khoảng 20 axit amin, trình tự có từ khoảng 14 đến khoảng 20 axit amin, trình tự có từ khoảng 15 đến khoảng 20 axit amin, hoặc trình tự có khoảng 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 axit amin, trong đó tất cả các trình tự này hoặc ít nhất là một phần của các trình tự này bao gồm (i) trình tự vùng cuống kiểu dại hoặc vùng liên vùng chức năng; (ii) một đoạn của trình tự vùng liên vùng chức năng hoặc vùng cuống kiểu dại; (iii) polypeptit có ít nhất là 80%, 85%, 90%, hoặc 95% trình tự axit amin đồng nhất với một trong hai trình tự nêu trong (i) hoặc (ii); hoặc (iv) một trong hai trình tự nêu trong (i) hoặc (ii) trong đó một, hai, ba, bốn hoặc năm axit amin được loại bỏ, thêm, thay thế hoặc tổ hợp của chúng, ví dụ, một hoặc nhiều thay đổi là các thay thế axit amin hoặc một hoặc nhiều đột biến chỉ bao gồm loại bỏ một axit amin. Theo một vài phương án, dẫn xuất của vùng cuống chịu được sự phân cắt nhờ phân giải protein tốt hơn so với trình tự vùng cuống kiểu dại, như các dẫn xuất thu được từ trình tự có từ khoảng tám đến khoảng 20 axit amin gồm NKG2A, NKG2D, CD23, CD64, CD72, hoặc CD94.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "axit amin nối" hoặc "các gốc axit amin nối" được dùng để chỉ một hoặc nhiều (*ví dụ*, khoảng 2-10) gốc axit amin nằm giữa giữa hai vùng hoặc vùng chức năng liền kề của polypeptit, như giữa vùng bản lề và vùng cố định

của globulin miễn dịch liền kề hoặc giữa vùng bản lề và vùng chức năng gắn kết liền kề hoặc nằm giữa trình tự liên kết peptit và vùng chức năng biến đổi của globulin miễn dịch liền kề hoặc vùng cố định của globulin miễn dịch liền kề. Axit amin nối có thể thu được từ thiết kế cấu trúc của polypeptit (*ví dụ*, các gốc axit amin thu được từ việc sử dụng vị trí enzym giới hạn trong quá trình xây dựng phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "trình tự liên kết giữa CH3 và CH1 hoặc CL" được dùng để chỉ một hoặc nhiều (*ví dụ*, khoảng 2-12, khoảng 2-10, khoảng 4-10, khoảng 5-10, khoảng 6-10, khoảng 7-10, khoảng 8-10, khoảng 9-10, khoảng 8-12, khoảng 9-12, hoặc khoảng 10-12) gốc axit amin giữa đầu C của vùng chức năng CH3 (*ví dụ*, CH3 kiểu dại hoặc CH3 đột biến) và đầu N của vùng CH1 hoặc vùng chức năng CL (*ví dụ*, Ck).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh nhân cần điều trị" hoặc "đối tượng cần điều trị" được dùng để chỉ bệnh nhân hoặc đối tượng có nguy cơ, hoặc bị, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh mà có thể tuân theo việc điều trị hoặc cải thiện bằng polypeptit hoặc protein gắn kết với CD3 hoặc chế phẩm chứa chúng được đề cập ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dược dụng" được dùng để chỉ các thực thể phân tử và các thành phần mà thường không gây ra các phản ứng dị ứng hoặc phản ứng bất lợi nghiêm trọng khác nếu được sử dụng bằng các đường dùng đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các thực thể phân tử và các thành phần được thông qua bởi cơ quan điều hành của liên bang hoặc chính phủ nhà nước hoặc được liệt kê trong dược điển Mỹ hoặc dược điển thường được công nhận để sử dụng cho động vật, và cụ thể hơn là người được coi là "dược dụng."

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "trình tự khởi đầu" được dùng để chỉ một vùng ADN có liên quan đến ARN polymeraza gắn kết để khởi đầu quá trình phiên mã.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "axit nucleic," "phân tử axit nucleic," hoặc "polynucleotit" được dùng để chỉ các deoxyribonucleotit hoặc ribonucleotit và các polyme của chúng ở dạng mạch đơn hoặc mạch kép. Trừ khi được giới hạn cụ thể, các thuật ngữ bao gồm các axit nucleic chứa các dạng tương tự của các nucleotit tự nhiên mà có các đặc tính gắn kết tương tự như axit nucleic tham chiếu và được chuyển hóa theo cách tương tự với các nucleotit có nguồn gốc trong tự nhiên. Trừ khi được quy định theo cách khác, trình tự axit nucleic cụ thể cũng hoàn toàn bao gồm các biến thể được cải biến bảo toàn của chúng (*ví dụ*, các thay thế codon thoái biến) và các trình tự bổ sung cũng

như trình tự được chỉ ra rõ ràng. Cụ thể là, các thay thế codon thoái biến có thể được tạo ra bằng cách tạo ra các trình tự trong đó vị trí thứ ba của một hoặc nhiều codon được chọn (hoặc toàn bộ) được thay thế bằng các gốc deoxyinosin và/hoặc bazơ hỗn hợp (Batzer *et al.* (1991) *Nucleic Acid Res.* 19:5081; Ohtsuka *et al.* (1985) *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608; Cassol *et al.* (1992); Rossolini *et al.* (1994) *Mol. Cell. Probes* 8:91-98). Thuật ngữ axit nucleic được sử dụng thay thế cho gen, ADN bổ trợ (cADN), và mARN được mã hóa bởi gen. Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "axit nucleic," "phân tử axit nucleic," hoặc "polynucleotit" được hiểu là bao gồm các phân tử ADN (*ví dụ*, cADN hoặc ADN bộ gen), các phân tử ARN (*ví dụ*, mARN), các phân tử tương tự của ADN hoặc ARN được tạo ra bằng các dạng tương tự nucleotit, và các dẫn xuất, các đoạn và các dạng tương đồng của chúng.

Thuật ngữ "biểu hiện" được dùng để chỉ quá trình sinh tổng hợp sản phẩm được mã hóa bởi axit nucleic. Ví dụ, trong trường hợp đoạn axit nucleic mã hóa polypeptit quan tâm, sự biểu hiện sẽ bao gồm phiên mã đoạn axit nucleic thành mARN và dịch mã mARN thành một hoặc nhiều polypeptit.

Thuật ngữ "đơn vị biểu hiện" và "catxet biểu hiện" được sử dụng thay thế cho nhau ở đây và có nghĩa là đoạn axit nucleic mã hóa polypeptit quan tâm và có khả năng tạo ra sự biểu hiện đoạn axit nucleic trong tế bào chủ. Đơn vị biểu hiện thường bao gồm trình tự khởi đầu phiên mã, khung đọc mở mã hóa polypeptit quan tâm, và trình tự kết thúc phiên mã, toàn bộ các thành phần này nằm trong cấu hình hoạt động được. Ngoài trình tự khởi đầu và trình tự kết thúc phiên mã, đơn vị biểu hiện có thể còn bao gồm các đoạn axit nucleic khác như, *ví dụ*, trình tự tăng cường hoặc trình tự tín hiệu polyadenyl hóa.

Thuật ngữ "vectơ biểu hiện," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ phân tử axit nucleic, mạch thẳng hoặc mạch vòng, chứa một hoặc nhiều đơn vị biểu hiện. Ngoài một hoặc nhiều đơn vị biểu hiện, vectơ biểu hiện có thể bao gồm các đoạn axit nucleic khác như, ví dụ, một hoặc nhiều nguồn gốc tái bản hoặc một hoặc nhiều chỉ thị chọn lọc. Các vectơ biểu hiện thường thu được từ plasmit hoặc ADN virut, hoặc có thể chứa các yếu tố của cả hai dạng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tính đồng nhất trình tự" được dùng để chỉ mối quan hệ giữa hai hoặc nhiều trình tự polynucleotit hoặc giữa hai hoặc nhiều trình tự

polypeptit. Nếu một vị trí trong một trình tự bị chiếm bởi cùng một bazơ axit nucleic hoặc gốc axit amin trong vị trí tương ứng của trình tự so sánh, thì các trình tự này được coi là "đồng nhất" ở vị trí đó. Phần trăm "tính đồng nhất trình tự" được tính toán bằng cách xác định số vị trí mà tại đó bazơ axit nucleic hoặc gốc axit amin giống nhau xuất hiện ở cả hai trình tự để thu được số vị trí "giống nhau". Sau đó, số vị trí "giống nhau" được chia cho tổng số vị trí trong cửa sổ so sánh và nhân với 100 để thu được phần trăm "tính đồng nhất trình tự." Phần trăm "tính đồng nhất trình tự" được xác định bằng cách so sánh hai trình tự được sắp thẳng hàng tối ưu qua cửa sổ so sánh. Cửa sổ so sánh đối với các trình tự axit nucleic có thể có chiều dài, ví dụ, ít nhất là 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 hoặc 1000 axit amin hoặc nhiều hơn. Cửa sổ so sánh đối với các trình tự polypeptit có thể có chiều dài, ví dụ, ít nhất là 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300 axit amin hoặc nhiều hơn. Để sắp thẳng hàng tối ưu các trình tự để so sánh, một phần trình tự polynucleotit hoặc polypeptit trong cửa sổ so sánh có thể bao gồm thêm hoặc mất các gốc được gọi là các khoảng trống trong khi trình tự tham chiếu được duy trì không đổi. Sắp thẳng hàng tối ưu là sự sắp thẳng hàng mà, ngay cả với các khoảng trống, tạo ra số vị trí "đồng nhất" có thể lớn nhất giữa trình tự tham chiếu và trình tự so sánh. Phần trăm "tính đồng nhất trình tự" giữa hai trình tự có thể được xác định bằng cách sử dụng phiên bản của chương trình "BLAST 2 Sequences" mà sẵn có từ trung tâm quốc gia về thông tin công nghệ sinh kể từ 1/09/2004, chương trình này kết hợp chương trình BLASTN (chương trình so sánh trình tự nucleotit) và chương trình BLASTP (chương trình so sánh trình tự polypeptit), chương trình này được dựa trên thuật toán của Karlin và Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90(12):5873-5877, 1993). Khi sử dụng chương trình "BLAST 2 Sequences," các thông số mà là các thông số mặc định kể từ 1/9/2004, có thể được sử dụng cho cỡ từ (3), giá trị mở khoảng trống (11), giá trị kéo dài khoảng trống (1), giá trị giảm khoảng trống (50), giá trị kỳ vọng (10) và thông số cần thiết khác bất kỳ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở lựa chọn nền. Hai trình tự nucleotit hoặc axit amin được coi là có "tính đồng nhất trình tự gần giống nhau" hoặc "tính đồng nhất trình tự đáng kể" nếu hai trình tự có ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, hoặc ít nhất là 99% tính đồng nhất trình tự với nhau.

Như được sử dụng ở đây, "polypeptit" hoặc "chuỗi polypeptit" là cấu trúc đơn mạch thẳng, liên tục gồm các axit amin được liên kết cộng hóa trị. Thuật ngữ này không bao gồm hai chuỗi polypeptit mà liên kết với nhau theo kiểu không thẳng, như thông qua liên kết disulfua liên chuỗi (*ví dụ*, một nửa phân tử globulin miễn dịch trong đó chuỗi nhẹ liên kết với chuỗi nặng thông qua liên kết disulfua). Các polypeptit có thể có hoặc tạo thành một hoặc nhiều liên kết disulfua trong chuỗi. Đối với các polypeptit như được mô tả ở đây, viện dẫn đến các gốc axit amin tương ứng với các gốc axit amin được chỉ rõ bởi SEQ ID NO bao gồm cả các cải biến sau dịch mã của các gốc này.

Như được sử dụng ở đây, "protein gắn kết với CD3" có thể được sử dụng thay thế cho "polypeptit gắn kết với CD3." Các phân tử này gắn kết đặc hiệu với protein trong cụm biệt hóa 3 (CD3) (*ví dụ*, CD3 của người).

"Protein" là một phân tử lớn gồm một hoặc nhiều chuỗi polypeptit. Protein cũng có thể gồm các thành phần không phải peptit, như các nhóm carbohydrat. Các carbohydrat và các phần tử thế không phải peptit khác có thể được bổ sung vào protein bởi tế bào trong đó protein được tổng hợp, và sẽ khác nhau tùy theo loại tế bào. Các protein được định nghĩa ở đây về cấu trúc khung axit amin của chúng; các phần tử thế như các nhóm carbohydrat thường không được nêu rõ, tuy nhiên có thể có mặt. Protein có thể là kháng thể hoặc đoạn gắn kết với kháng nguyên của kháng thể. Theo một vài phương án, protein cũng có thể là phân tử scFv-Fc-scFv, dime scFv-scFv, hoặc dime của một đoạn globulin miễn dịch.

Các thuật ngữ "đầu amino" và "đầu carboxy" được sử dụng ở đây để chỉ các vị trí trong các polypeptit. Nếu ngữ cảnh cho phép, các thuật ngữ này được dùng có viện dẫn đến trình tự hoặc vị trí cụ thể của polypeptit để chỉ trạng thái gần hoặc vị trí tương đối. Ví dụ, trình tự nhất định nằm ở đầu carboxyl so với trình tự tham chiếu trong polypeptit được nằm ở gần với đầu carboxyl của trình tự tham chiếu đó, nhưng không nhất thiết phải ở đầu carboxyl của polypeptit đầy đủ.

"Thụ thể tế bào T" (TCR) là một phân tử được tìm thấy trên bề mặt của tế bào T mà, cùng với CD3, thường chịu trách nhiệm cho việc nhận diện kháng nguyên gắn kết với các phân tử phức hợp tương thích mô chính (major histocompatibility complex-MHC). Thụ thể này bao gồm một heterodime được liên kết bằng liên kết disulfua của các chuỗi biến đổi cao α và β ở hầu hết các tế bào T. Ở các tế bào T khác, thụ thể khác được

tạo thành từ các chuỗi biến đổi γ và δ được biểu hiện. Mỗi chuỗi của TCR là một thành viên của siêu họ globulin miễn dịch và có một vùng chức năng biến đổi globulin miễn dịch ở đầu N, một vùng chức năng cố định của globulin miễn dịch, vùng xuyên màng, và đuôi tế bào chất ngắn ở đầu tận cùng C (xem tài liệu Abbas and Lichtman, *Cellular and Molecular Immunology* (5th Ed.), Editor: Saunders, Philadelphia, 2003; Janeway *et al.*, *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 4th Ed., Current Biology Publications, p148, 149, và 172, 1999). TCR như được sử dụng trong sáng chế có thể thu được từ nhiều loài động vật khác nhau, bao gồm người, chuột nhắt, chuột cống, hoặc động vật có vú khác.

"Phức hợp TCR," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ phức hợp được tạo thành bởi sự kết hợp các chuỗi CD3 với các chuỗi TCR khác. Ví dụ, phức hợp TCR có thể bao gồm chuỗi CD3γ, chuỗi CD3δ, hai chuỗi CD3ε, homodime của các chuỗi CD3ζ, chuỗi TCRα, và chuỗi TCRβ. Theo cách khác, phức hợp TCR có thể bao gồm một chuỗi CD3γ, một chuỗi CD3δ, hai chuỗi CD3ε, homodime của các chuỗi CD3ζ, một chuỗi TCRγ, và một chuỗi TCRδ.

"Thành phần của phức hợp TCR," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ chuỗi TCR (*tức là*, TCRα, TCRβ, TCRγ hoặc TCRδ), chuỗi CD3 (*tức là*, CD3γ, CD3δ, CD3ε hoặc CD3ζ), hoặc phức hợp được tạo thành bởi hai hoặc nhiều chuỗi TCR hoặc chuỗi CD3 (*ví dụ*, phức hợp của TCRα và TCRβ, phức hợp của TCRγ và TCRδ, phức hợp của CD3ε và CD3δ, phức hợp của CD3γ và CD3ε, hoặc phức hợp TCR phụ của TCRα, TCRβ, CD3γ, CD3δ, và hai chuỗi CD3ε).

"Tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể" và "ADCC," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ quá trình qua trung gian tế bào trong đó các tế bào gây độc tế bào không đặc hiệu biểu hiện FcγR (ví dụ, các tế bào bạch cầu đơn nhân to như tế bào giết tự nhiên (Natural Killer-NK) và đại thực bào) nhận diện kháng thể đã gắn kết (hoặc protein khác có khả năng gắn kết với FcγR) trên tế bào đích và hầu như gây ra sự phân giải tế bào đích. Nói chung, tế bào hiệu ứng bất kỳ với FcγR hoạt hóa có thể gây ra ADCC. Các tế bào sơ cấp gây ra ADCC là tế bào NK, tế bào này chỉ biểu hiện FcγRIII, trong khi đó các bạch cầu đơn nhân to, tùy thuộc vào tình trạng hoạt hóa, khu trú, hoặc biệt hóa của chúng có thể biểu hiện FcγRI, FcγRII, và FcγRIII. Để xem xét sự

biểu hiện FcγR trên các tế bào tạo máu, xem tài liệu, ví dụ, Ravetch et al., 1991, Annu. Rev. Immunol., 9:457-92.

Thuật ngữ "có hoạt tính ADCC," như được sử dụng ở đây có viện dẫn đến polypeptit hoặc protein, có nghĩa là polypeptit hoặc protein (ví dụ, polypeptit hoặc protein chứa vùng bản lề của globulin miễn dịch và vùng cố định của globulin miễn dịch có các vùng chức năng CH2 và CH3, như thu được từ IgG (ví dụ, IgG1)), có khả năng gây ra tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) nhờ gắn kết thụ thể Fc phân giải tế bào (ví dụ, FcγRIII) trên tế bào hiệu ứng miễn dịch phân giải tế bào biểu hiện thụ thể Fc (ví dụ, tế bào NK).

"Tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể " và "CDC," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ quá trình trong đó các thành phần trong huyết thanh bình thường ("bổ thể"), cùng với kháng thể hoặc protein liên kết với bổ thể C1q khác gắn kết với kháng nguyên đích, thực hiện việc phân giải tế bào đích biểu hiện kháng nguyên đích. Bổ thể bao gồm một nhóm các protein huyết thanh hoạt động phối hợp với nhau và theo một trình tự có trật tự để tạo ra tác động này.

Các thuật ngữ "con đường bổ thể cổ điển" và "hệ bổ thể cổ điển," như được sử dụng ở đây, là đồng nghĩa và được dùng để chỉ một con đường cụ thể để hoạt hóa bổ thể. Con đường cổ điển này cần phức hợp kháng nguyên-kháng thể khởi đầu và tham gia vào việc hoạt hóa, theo cách có trật tự, gồm chín thành phần protein chính được ký hiệu từ C1 đến C9. Đối với một vài bước trong quá trình hoạt hóa, sản phẩm thu được là enzym xúc tác cho bước tiếp theo. Con đường này giúp khuếch đại và hoạt hóa một lượng lớn bổ thể bằng tín hiệu khởi đầu tương đối nhỏ.

Thuật ngữ "có hoạt tính CDC," như được sử dụng ở đây có viện dẫn đến polypeptit hoặc protein, có nghĩa là polypeptit hoặc protein (ví dụ, polypeptit hoặc protein chứa vùng bản lề của globulin miễn dịch và vùng cố định của globulin miễn dịch có các vùng chức năng CH2 và CH3, như thu được từ IgG (ví dụ, IgG1)) có khả năng gây ra tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (complement-dependent cytotoxicity-CDC) thông qua việc gắn kết protein với bổ thể C1q và hoạt hóa hệ bổ thể cổ điển.

"Tính gây độc tế bào của tế bào T được định hướng lại" và "RTCC," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ quá trình qua trung gian tế bào T trong đó tế bào T gây độc tế bào được huy động đến tế bào đích bằng cách sử dụng protein đa đặc hiệu có khả năng

gắn kết đặc hiệu với cả tế bào T gây độc tế bào và tế bào đích, và nhờ đó tạo ra đáp ứng tế bào T gây độc tế bào phụ thuộc đích để chống lại tế bào đích. Các polypeptit và protein chứa các vùng chức năng gắn kết với CD3, như được mô tả ở đây, và vùng chức năng gắn kết-kháng nguyên khối u có khả năng có RTCC.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị," "việc điều trị," hoặc "việc cải thiện" được dùng để chỉ điều trị chữa bệnh hoặc điều trị phòng ngừa/ngăn ngừa bệnh. Điều trị là điều trị chữa bệnh nếu cải thiện được ít nhất một triệu chứng của bệnh ở cá thể được điều trị hoặc có thể trì hoãn tình trạng trở nên xấu hơn của bệnh tiến triển ở cá thể, hoặc ngăn ngừa sự khởi phát các bệnh đi kèm khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị (hoặc liều)" hoặc "lượng hữu hiệu (hoặc liều)" của một phân tử gắn kết đặc hiệu hoặc hợp chất được dùng để chỉ lượng của hợp chất đó đủ để cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh được điều trị theo cách có ý nghĩa thống kê hoặc cải thiện có ý nghĩa thống kê chức năng của cơ quan. Nếu đề cập đến một hoạt chất riêng, được sử dụng một mình, thì liều hữu hiệu để điều trị được dùng để chỉ lượng của một mình thành phần đó. Nếu đề cập đến hỗn hợp, thì liều hữu hiệu để điều trị được dùng để chỉ các lượng kết hợp của các hoạt chất mà tạo ra tác dụng điều trị, cho dù được sử dụng liên tiếp hoặc sử dụng đồng thời (trong cùng một chế phẩm hoặc đồng thời trong các chế phẩm riêng rẽ).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "biến nạp," "chuyển nhiễm," và "tải nạp" được dùng để chỉ việc chuyển axit nucleic (tức là, một polyme nucleotit) vào tế bào. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "biến nạp di truyền" được dùng để chỉ việc chuyển và kết hợp ADN, đặc biệt là ADN tái tổ hợp, vào tế bào. Axit nucleic cần chuyển có thể được đưa vào tế bào thông qua vectơ biểu hiện.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "biến thể" hoặc "các biến thể" được dùng để chỉ axit nucleic hoặc polypeptit khác biệt so với axit nucleic hoặc polypeptit đối chứng, nhưng vẫn giữ được các đặc tính cần thiết của chúng. Nói chung, các biến thể đều rất tương đồng, và, ở nhiều vùng, giống với axit nucleic hoặc polypeptit đối chứng. Ví dụ, biến thể có thể có ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98% hoặc ít nhất khoảng 99% tính đồng nhất trình tự so với phần có hoạt tính hoặc so với axit nucleic hoặc polypeptit đối chứng có chiều dài đầy đủ.

Các thuật ngữ "vùng biến đổi chuỗi nhẹ" (cũng được dùng để chỉ là "vùng chức năng biến đổi chuỗi nhẹ" hoặc "VL" hoặc V_L) và "vùng biến đổi chuỗi nặng" (cũng được dùng để chỉ là "vùng chức năng biến đổi chuỗi nặng" hoặc "VH" hoặc V_H) được dùng để chỉ vùng gắn kết biến đổi từ chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể, tương ứng. Các vùng gắn kết biến đổi được tạo thành từ các vùng con được xác định rõ, riêng biệt được biết đến là "vùng quyết định bổ sung" (CDR) và "vùng khung" (FR), thường bao gồm theo thứ tự FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 từ đầu amino đến đầu carboxyl. Theo một phương án, các FR được làm tương thích với người. Thuật ngữ "CL" được dùng để chỉ "vùng cố định chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch" hoặc "vùng cố định chuỗi nhẹ," tức là, vùng cố định từ chuỗi nhẹ của kháng thể. Thuật ngữ "CH" được dùng để chỉ "vùng cố định chuỗi nặng của globulin miễn dịch" hoặc "vùng cố định chuỗi nặng," được chia nhỏ tiếp, tùy thuộc vào isotyp của kháng thể thành các vùng chức năng CH1, CH2, và CH3 (IgA, IgD, IgG), hoặc CH1, CH2, CH3, và CH4 (IgE, IgM). "Fab" (đoạn gắn kết với kháng nguyên) là một phần của kháng thể gắn kết với kháng nguyên và bao gồm vùng biến đổi và vùng CH1 của chuỗi nặng được liên kết với chuỗi nhẹ thông qua liên kết disulfua liên chuỗi.

Sáng chế đề cập đến các vùng chức năng gắn kết gắn kết đặc hiệu với CD3 (ví dụ, CD3 của người), cũng như là các polypeptit và protein chứa các vùng chức năng gắn kết này. Theo một vài phương án, các protein và các polypeptit gắn kết với CD3 chứa vùng chức năng gắn kết thứ hai, có thể gắn kết với kháng nguyên khối u (ví dụ, PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, kháng nguyên glycoprotein A33 (gpA33) hoặc CEA). Các polypeptit và protein chứa các vùng chức năng gắn kết theo sáng chế có thể còn chứa thêm các vùng cố định của globulin miễn dịch, các peptit liên kết, các vùng bản lề, các vùng chức năng dime hóa/heterodime hóa globulin miễn dịch, axit amin nối, đuôi, *v.v.*. Các thành phần này của các polypeptit và protein được bộc lộ được mô tả chi tiết dưới đây.

Ngoài ra, các polypeptit và protein gắn kết với CD3 được mô tả ở đây có thể ở dạng kháng thể hoặc protein dung hợp của dạng bất kỳ trong số nhiều dạng khác (*ví dụ*, protein dung hợp có thể ở dạng phân tử gắn gắn kết với CD3 đặc hiệu kép hoặc phân tử gắn kết với CD3 đa đặc hiệu). Các ví dụ không giới hạn về phân tử đặc hiệu kép bao gồm phân tử scFv-Fc-scFv. Một số phân tử đặc hiệu kép thường chứa hoặc bao gồm scFv

kháng kháng nguyên khối u liên kết với scFv kháng CD3 và thường không chứa các trình tự khác như vùng cố định của globulin miễn dịch. Theo các phương án khác, protein gắn kết với CD3 là một dime của một đoạn globulin miễn dịch.

Protein gắn kết với CD3 theo sáng chế thường bao gồm ít nhất một chuỗi polypeptit gắn kết với CD3 chứa (a) vùng gắn kết với CD3 như nêu ở đây. Ở các dạng biến đổi nhất định, polypeptit gắn kết với CD3 còn bao gồm (b) vùng bản lề ở đầu carboxyl so với vùng chức năng gắn kết với CD3, và (c) vùng cố định của globulin miễn dịch. Ở các dạng biến đổi khác, polypeptit gắn kết với ROR1 còn bao gồm (d) trình tự liên kết ở đầu carboxyl so với vùng cố định của globulin miễn dịch, và (e) vùng chức năng gắn kết thứ hai ở đầu carboxyl so với trình tự liên kết ở đầu carboxyl.

Ở các dạng biến đổi khác nữa, polypeptit gắn kết với CD3 chứa (b) vùng bản lề ở đầu amino so với vùng chức năng gắn kết với CD3, và (c) vùng con của globulin miễn dịch ở đầu amino so với vùng bản lề. Ở một vài dạng biến đổi, polypeptit gắn kết với CD3 chứa (b) vùng bản lề ở đầu carboxyl so với vùng chức năng gắn kết với CD3, và (c) vùng con của globulin miễn dịch ở đầu carboxyl so với vùng bản lề.

Theo một vài phương án, các polypeptit gắn kết với CD3 có khả năng homodime hóa, thường thông qua liên kết disulfua, thông qua vùng cố định của globulin miễn dịch và/hoặc vùng bản lề (*ví dụ*, thông qua vùng cố định của globulin miễn dịch chứa các vùng chức năng CH2 và CH3 IgG và vùng bản lề IgG). Do đó, theo các phương án nhất định theo sáng chế, hai polypeptit chuỗi đơn giống nhau gắn kết với CD3 homodime hóa để tạo thành protein dime gắn kết với CD3.

Theo các phương án khác, polypeptit gắn kết với CD3 bao gồm vùng chức năng heterodime hóa mà có khả năng heterodime hóa vùng chức năng heterodime hóa khác trong một chuỗi polypeptit khác thứ hai. Ở các dạng biến đổi nhất định, chuỗi polypeptit thứ hai để heterodime hóa bao gồm vùng chức năng gắn kết thứ hai. Do đó, theo các phương án nhất định theo sáng chế, hai chuỗi polypeptit không giống nhau, một chuỗi chứa vùng chức năng gắn kết với CD3 và chuỗi thứ hai tùy ý chứa vùng chức năng gắn kết thứ hai, dime hóa để tạo thành protein gắn kết với CD3 heterodime. Ví dụ về các loại heterodime này bao gồm các heterodime được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0095097 và US 2013/0129723.

Theo một vài phương án, vùng chức năng gắn kết với CD3, protein hoặc polypeptit được tiếp hợp với dược chất hoặc nhóm gây độc.

Các polypeptit gắn kết với CD3, protein, và các thành phần khác của chúng được sử dụng trong sáng chế còn được mô tả dưới đây.

Như nêu trên đây, sáng chế đề cập đến vùng chức năng gắn kết mà gắn kết đặc hiệu với CD3 (ví dụ, CD3 của người). Vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể bao gồm các trình tự axit amin nêu trong bảng 14. Theo một vài phương án, protein hoặc polypeptit gắn kết với CD3 chứa trình tự tín hiệu. Sáng chế cũng mô tả vùng chức năng gắn kết với CD3 và protein chứa hoặc được mã hóa bởi trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong bảng 14, ngoại trừ các trình tự tín hiệu mà là một phần của các trình tự này. Các polypeptit và các vùng chức năng gắn kết với CD3, các ký hiệu của chúng, và các trình tự của chúng được thể hiện trong bảng 15. Trong một vài trường hợp, vùng chức năng gắn kết với CD3 theo sáng chế bao gồm các thay thế axit amin. Ví dụ, TSC370 có trình tự axit amin của TSC342 với gốc glyxin ở vị trí 27 theo hệ đánh số IMGT được thay thế bằng tyrosin.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến vùng chức năng gắn kết với CD3 mà gắn kết đặc hiệu với CD3 của người và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch; trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch bao gồm trình tự axit amin mà (a) ít nhất khoảng 93% đồng nhất, ít nhất khoảng 95% đồng nhất, ít nhất khoảng 97% đồng nhất, ít nhất khoảng 98% đồng nhất hoặc ít nhất khoảng 99% đồng nhất so với trình tự axit amin trong SEQ ID NO:88; hoặc (b) ít nhất khoảng 94% đồng nhất, ít nhất khoảng 95% đồng nhất, ít nhất khoảng 97% đồng nhất, ít nhất khoảng 98% đồng nhất hoặc ít nhất khoảng 99% đồng nhất so với trình tự axit amin trong SEQ ID NO:89; và trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch bao gồm trình tự axit amin mà ít nhất khoảng 82% đồng nhất, ít nhất khoảng 85% đồng nhất, ít nhất khoảng 87% đồng nhất, ít nhất khoảng 90% đồng nhất, ít nhất khoảng 92% đồng nhất, ít nhất khoảng 95% đồng nhất, ít nhất khoảng 97% đồng nhất, ít nhất khoảng 98% đồng nhất hoặc ít nhất khoảng 99% đồng nhất so với trình tự axit amin trong SEQ ID NO:86. Vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể bao gồm trình tự axit amin mà ít nhất khoảng 87% đồng nhất, ít nhất khoảng 90% đồng nhất, ít nhất khoảng 92% đồng nhất, ít nhất khoảng 95% đồng nhất, ít nhất khoảng

97% đồng nhất, ít nhất khoảng 98% đồng nhất hoặc ít nhất khoảng 99% đồng nhất so với trình tự axit amin trong SEQ ID NO:83 hoặc SEQ ID NO:84. Vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể bao gồm hoặc gồm có SEQ ID NO:83 hoặc SEQ ID NO:84. Theo một vài phương án, vùng chức năng gắn kết với CD3 bao gồm trình tự axit amin mà ít nhất khoảng 87% đồng nhất, ít nhất khoảng 90% đồng nhất, ít nhất khoảng 92% đồng nhất, ít nhất khoảng 95% đồng nhất, ít nhất khoảng 97% đồng nhất, ít nhất khoảng 98% đồng nhất, ít nhất khoảng 99% đồng nhất, hoặc 100% đồng nhất so với trình tự axit amin trong SEQ ID NO:4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, hoặc 60.

Theo một vài phương án, vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin LCDR1 khác SEQ ID NO:94 ít nhất một thay thế axit amin, trình tự axit amin LCDR2 khác SEQ ID NO:95 ít nhất một thay thế axit amin, và trình tự axit amin LCDR3 khác SEQ ID NO:96 ít nhất một thay thế axit amin, và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin HCDR1 khác SEQ ID NO:91 ít nhất một thay thế axit amin, trình tự axit amin HCDR2 khác SEQ ID NO:92 ít nhất một thay thế axit amin, và trình tự axit amin HCDR3 khác SEQ ID NO:93 ít nhất một thay thế axit amin. Theo các phương án khác, vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin LCDR1 khác SEQ ID NO:202 ít nhất một thay thế axit amin, trình tự axit amin LCDR2 khác SEQ ID NO:203 ít nhất một thay thế axit amin, và trình tự axit amin LCDR3 khác SEQ ID NO:204 ít nhất một thay thế axit amin, và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin HCDR1 khác SEQ ID NO:199 ít nhất một thay thế axit amin, trình tự axit amin HCDR2 khác SEQ ID NO:200 ít nhất một thay thế axit amin, và trình tự axit amin HCDR3 khác SEQ ID NO:201 ít nhất một thay thế axit amin. Trình tự axit amin CDR của vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể khác trình tự được viện dẫn ít nhất một thay thế axit amin. Ít nhất một thay thế axit amin có thể là gốc axit amin thay thế bảo toàn hoặc không bảo toàn. Theo một vài phương án, LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2, và/hoặc HCDR3 khác trình tự CDR nêu trên 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 axit amin. Theo các phương án nhất định, CDR theo sáng chế bao gồm khoảng một hoặc nhiều (*ví dụ*, khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) gốc thêm, khoảng một hoặc nhiều (*ví dụ*, khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) gốc mất, khoảng một hoặc nhiều (*ví dụ*, khoảng 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) thay thế axit amin (*ví dụ*,

gốc axit amin thay thế bảo toàn hoặc gốc axit amin thay thế không bảo toàn), hoặc tổ hợp của các thay đổi nêu trên, khi so với trình tự CDR của kháng thể đơn dòng đã biết.

Khi mô tả các thay thế axit amin trong sáng chế, vị trí của gốc axit amin trong vùng biến đổi của phân tử globulin miễn dịch thường được đánh số bằng cách sử dụng tiêu chí IMGT (Brochet, X, et al, Nucl. Acids Res. (2008) 36, W503-508). Theo một vài phương án, gốc axit amin ở vị trí 52 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch của vùng chức năng gắn kết với CD3 là arginin và/hoặc gốc axit amin ở vị trí 53 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch của vùng chức năng gắn kết với CD3 là tryptophan. Gốc axit amin ở vị trí 27 của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch của vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể là tyrosin. Theo một vài phương án, vùng gắn kết với CD3 chứa một hoặc nhiều gốc axit amin sau: (a) gốc axit amin ở vị trí 9 của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch là prolin; (b) gốc axit amin ở vị trí 53 của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch là isoleuxin; và (c) gốc axit amin ở vị trí 21 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch là methionin. Gốc axit amin ở vị trí 87 của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch của vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể là tyrosin. Gốc axit amin ở vị trí 86 của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch của vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể là axit aspartic. Theo một phương án, gốc axit amin ở vị trí 86 của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch của vùng chức năng gắn kết với CD3 là axit aspartic và gốc axit amin ở vị trí 87 của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch của vùng chức năng gắn kết với CD3 là tyrosin.

Theo các phương án nhất định, vùng gắn kết với CD3 bao gồm các vùng VL và/hoặc VH của globulin miễn dịch được làm tương thích với người. Các phương pháp làm tương thích với người các vùng VL và VH globulin miễn dịch là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và được bộc lộ trong, ví dụ, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2006/0153837. Theo các khía cạnh nhất định, vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch mà chứa các vùng khung và ít nhất một trong số vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch có thể được làm tương thích với người. Theo một phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch chứa các vùng khung dựa trên trình tự axit amin dòng mầm IGKV3D-20*1 của người. Theo một phương án khác, vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn

dịch chứa các vùng khung dựa trên trình tự axit amin dòng mầm IGHV1-69*02 của người. Theo một vài khía cạnh, vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch chứa các vùng khung được dựa trên các trình tự axit amin dòng mầm IGHV1-2*02 (H7), IGHV1-46*02 (H8), IGHV1-3*01(H9), hoặc IGHV1-69*02 (H10) của người. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch có thể bao gồm các vùng khung dựa trên các trình tự axit amin dòng mầm IGKV3-11*01 (L4), IGKV1-33*01 (L5), IGKV1-39*01 (L7), hoặc IGKV3D-20*1 (L8) của người.

Sáng chế đề cập đến vùng chức năng gắn kết với CD3 có các đặc tính cải thiện so với vùng chức năng gắn kết với CD3 DRA222. DRA222 có vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm SEQ ID NO:90 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm SEQ ID NO:87. DRA222 được mô tả trong công bố đơn quốc tế số 2013/158856. Đôi khi DRA222 được gọi là TSC311 hoặc TSC312 trong bản mô tả này. Fc DRA222 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:2. Sáng chế đề cập đến vùng chức năng gắn kết với CD3 (hoặc protein chứa vùng này) có độ ổn định nhiệt được tăng ít nhất khoảng 10% so với độ ổn định nhiệt của vùng chức năng gắn kết với CD3 chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm SEQ ID NO:90 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm SEQ ID NO:87. Điểm chuyển tiếp nhiệt trung bình (Tm) của vùng gắn kết với CD3 (hoặc protein chứa vùng này) có thể tăng ít nhất khoảng 3°C, ít nhất khoảng 4°C, ít nhất khoảng 5°C, hoặc ít nhất khoảng 6°C và tăng tối đa khoảng 20°C so với Tm của vùng gắn kết với CD3 chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm SEQ ID NO:90 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm SEQ ID NO:87. Điểm chuyển tiếp nhiệt trung bình của vùng chức năng gắn kết với CD3 (hoặc protein chứa vùng chức năng này) có thể là ít nhất khoảng 54°C, ít nhất khoảng 55°C, ít nhất khoảng 56°C, hoặc ít nhất khoảng 57°C và tối đa khoảng 72°C. Độ ổn định nhiệt hoặc điểm chuyển tiếp nhiệt trung bình của vùng chức năng gắn kết với CD3 (hoặc protein chứa vùng chức năng này) có thể được đo bằng phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân hoặc phép đo hàm lượng flo bằng tia quét vi phân.

Vùng chức năng gắn kết với CD3 như được mô tả ở đây (hoặc protein chứa vùng chức năng này) có thể có độ ổn định bảo quản được tăng ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, ít nhất khoảng 30%, ít nhất khoảng 40%, ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90% và tối đa khoảng 100% so với độ ổn định bảo quản của vùng chức năng gắn kết với CD3 chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm SEQ ID NO:90 và vùng biến đổi

chuỗi nặng bao gồm SEQ ID NO:87. Độ ổn định bảo quản có thể được đo sau khi vùng chức năng gắn kết với CD3 (hoặc protein chứa vùng chức năng này) được bảo quản trong PBS ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một phương án, vùng chức năng gắn kết với CD3 (hoặc protein chứa vùng chức năng này) là ổn định khi bảo quản trong PBS ở nhiệt độ khoảng 25°C trong ít nhất khoảng 6 ngày, ít nhất khoảng 10 ngày, hoặc ít nhất khoảng 13 ngày và tối đa khoảng 90 ngày.

Theo một vài khía cạnh, vùng chức năng gắn kết với CD3 như được mô tả ở đây (hoặc protein chứa vùng chức năng này) có một lượng chất kết tụ có trọng lượng phân tử cao được tạo ra trong quá trình biểu hiện tái tổ hợp bị giảm ít nhất khoảng 5%, ít nhất khoảng 10%, ít nhất khoảng 20%, bị giảm ít nhất khoảng 30% và bị giảm tối đa khoảng 50% so với lượng các chất kết tụ có trọng lượng phân tử cao được tạo ra trong quá trình biểu hiện tái tổ hợp của vùng chức năng gắn kết với CD3 chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm SEQ ID NO:90 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm SEQ ID NO:87.

Sáng chế cũng đề cập đến vùng chức năng gắn kết với CD3 gắn kết với CD3 của người với EC50 bằng khoảng 10nM hoặc thấp hơn. Vùng chức năng gắn kết với CD3 theo sáng chế có thể gắn kết đặc hiệu với cả CD3 của người và CD3 cynomolgus. Ví dụ, vùng chức năng gắn kết với CD3 có thể gắn kết với CD3 cynomolgus với EC50 bằng khoảng 30nM hoặc thấp hơn. Gắn kết với CD3 cynomolgus cho phép chất điều trị kháng CD3 được thử nghiệm trên các động vật linh trưởng không phải người.

Sáng chế đề cập đến vùng chức năng gắn kết với CD3 mà gắn kết đặc hiệu với CD3 của người và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin LCDR1 nêu trong SEQ ID NO:94, trình tự axit amin LCDR2 nêu trong SEQ ID NO:95, và trình tự axit amin LCDR3 nêu trong SEQ ID NO:96 và trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin HCDR1 nêu trong SEQ ID NO:91, trình tự axit amin HCDR2 nêu trong SEQ ID NO:92, và trình tự axit amin HCDR3 nêu trong SEQ ID NO:93, và trong đó vùng chức năng gắn kết với CD3 có một hoặc nhiều đặc tính bất kỳ trong số các đặc tính được mô tả ở đây. Ví dụ, (i) điểm chuyển tiếp nhiệt trung bình của vùng chức năng gắn kết với CD3 (hoặc protein chứa vùng chức năng gắn kết với CD3) là ít nhất khoảng 54°C, ít nhất khoảng 55°C, ít nhất khoảng 56°C, hoặc ít nhất khoảng 57°C và tối đa khoảng 72°C; (ii) vùng chức năng gắn kết với CD3 (hoặc protein chứa vùng chức năng gắn kết với CD3) là ổn

định khi bảo quản trong PBS ở nhiệt độ khoảng 25°C trong ít nhất khoảng 6 ngày, ít nhất khoảng 10 ngày, hoặc ít nhất khoảng 13 ngày và tối đa khoảng 90 ngày; (iii) vùng chức năng gắn kết với CD3 (hoặc protein chứa vùng chức năng gắn kết với CD3) gắn kết với CD3 của người với EC50 bằng khoảng 10nM hoặc thấp hơn; và (iv) vùng chức năng gắn kết với CD3 (hoặc protein chứa vùng chức năng gắn kết với CD3) gắn kết với CD3 cynomolgus với EC50 bằng khoảng 30nM hoặc thấp hơn.

Theo một vài phương án, polypeptit gắn kết với CD3 khi gắn kết với protein CD3 trên tế bào T không cảm ứng hoặc cảm ứng sự giải phóng xytokin với lượng tối thiểu có thể phát hiện được khỏi tế bào T này. Theo các khía cạnh nhất định, polypeptit hoặc protein gắn kết với CD3 thể hiện sự giải phóng xytokin giảm ở bệnh nhân so với sự giải phóng xytokin khi kháng thể kháng CD3 OKT3 được dùng cho bệnh nhân. Polypeptit gắn kết với CD3 có thể cảm ứng sự hoạt hóa tế bào T hoặc sự tăng sinh tế bào T.

Theo các phương án nhất định, protein gắn kết với CD3 có thể chứa một hoặc nhiều vùng gắn kết khác (*ví dụ*, vùng chức năng gắn kết thứ hai) gắn kết với đích khác với CD3. Các vùng gắn kết khác này có thể bao gồm, ví dụ, một phân tử hoặc xytokin cụ thể hướng polypeptit vùng chức năng gắn kết đến loại tế bào đích cụ thể, độc tố, thụ thể tế bào khác, kháng thể, *v.v.*.

Theo các phương án nhất định, polypeptit gắn kết với CD3 được sử dụng trong các phương pháp và chế phẩm được mô tả ở đây là phân tử chuỗi đơn đặc hiệu kép chứa vùng chức năng gắn kết với CD3 và vùng chức năng gắn kết thứ hai. Theo một vài phương án, vùng chức năng gắn kết với CD3 và/hoặc vùng chức năng gắn kết thứ hai thu được từ kháng thể và bao gồm chuỗi nặng biến đổi (VH) và chuỗi nhẹ biến đổi (VL). Các vùng chức năng gắn kết và các chuỗi biến đổi này có thể được sắp xếp theo thứ tự bất kỳ mà vẫn giữ được khả năng gắn kết nào đó với (các) đích. Ví dụ, các vùng biến đổi có thể được sắp xếp theo thứ tự như VH SBD-VL SBD-VH CD3-VL CD3; VL SBD-VH SBD-VH CD3-VL CD3; VH SBD-VL SBD-VL CD3-VH CD3; VL SBD-VH SBD-VL CD3-VH CD3; VH CD3-VL CD3-VH SBD-VL SBD; VL CD3-VH CD3-VL SBD-VH SBD; VH CD3-VL CD3-VL SBD-VH SBD; hoặc VL CD3-VH CD3-VH SBD-VL SBD (trong đó SBD được dùng để chỉ "vùng chức năng gắn kết thứ hai"). Theo các khía cạnh nhất định, các cặp vùng VH và vùng VL trong vùng chức năng gắn kết gắn kết với CD3 là ở dạng kháng thể đơn chuỗi (scFv). Các vùng VH và VL có thể được sắp xếp theo thứ tự

VH-VL hoặc VL-VH. Theo các phương án nhất định, scFv có thể gắn kết với CD3 theo hướng VL-VH hiệu quả hơn so với hướng VH-VL, hoặc ngược lại. Vùng VH có thể nằm ở đầu tận vùng N so với một trình tự liên kết. Vùng VL có thể nằm ở đầu tận cùng C so với trình tự liên kết. Cách sắp xếp vùng chức năng trong vùng chức năng gắn kết với CD3 của phân tử chuỗi đơn đặc hiệu kép có thể là VH-VL, với vùng chức năng gắn kết với CD3 này nằm ở đầu tận cùng C so với vùng chức năng gắn kết thứ hai. Trong một vài trường hợp, phân tử đặc hiệu kép có thể bao gồm scFv gắn kết với vùng chức năng gắn kết thứ hai được liên kết với scFv gắn kết với CD3. Các scFv này có thể được liên kết với một peptit ngắn. Theo một vài phương án, các phân tử chuỗi đơn đặc hiệu kép không chứa vùng bản lề hoặc vùng cố định (xem, ví dụ, các đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0295121, US 2013/0129730, US 2011/0293619, US 7,635,472, các công bố đơn quốc tế số WO 2010/037836, WO 2004/106381 và WO 2011/121110; mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo một vài phương án, vùng gắn kết là đoạn Fv chuỗi đơn (scFv) mà bao gồm các vùng V_H và V_L đặc hiệu với đích quan tâm. Theo các phương án nhất định, các vùng V_H và V_L là các vùng của người hoặc được làm tương thích với người. Ở một vài dạng biến đổi, vùng gắn kết là Fv chuỗi đơn (scFv) chứa các vùng V_L và V_H của globulin miễn dịch được liên kết với nhau bằng trình tự liên kết peptit. Việc sử dụng trình tự liên kết peptit để nối các vùng V_L và V_H là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, và một số lượng lớn các công bố đề cập đến lĩnh vực cụ thể này. Một trình tự liên kết có thể bao gồm trình tự axit amin QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS (SEQ ID NO:148). Theo một vài phương án, trình tự liên kết peptit là 15mer gồm ba trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser lặp ($(Gly_4Ser)_3$) (SEQ ID NO:193). Các trình tự liên kết khác được sử dụng, và kỹ thuật biểu hiện trên thể thực khuẩn, cũng như là kỹ thuật gây nhiễm thể thực khuẩn chọn lọc, được sử dụng để làm đa dạng hóa và chọn lọc các trình tự liên kết thích hợp (Tang *et al.*, *J. Biol. Chem.* 271, 15682-15686, 1996; Hennecke *et al.*, *Protein Eng.* 11, 405-410, 1998). Theo các phương án nhất định, các vùng V_L và V_H được nối với nhau bằng trình tự liên kết peptit có trình tự axit amin có công thức $(Gly_4Ser)_n$, trong đó n = 1-5 (SEQ ID NO:194). Theo một vài phương án, trình tự Gly_4Ser có thể được lặp lại từ 6 đến 10 lần. Các trình tự liên kết thích hợp khác có thể được tạo ra bằng cách tối ưu hóa một trình tự liên kết đơn giản (*ví dụ*, $(Gly_4Ser)_n$ (SEQ ID NO:194)) thông qua sự đột biến ngẫu nhiên. Theo một vài phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng của scFv là ở đầu tận cùng amino so

với vùng biến đổi chuỗi nhẹ của scFv. Theo các phương án khác, vùng biến đổi chuỗi nhẹ của scFv là ở đầu tận cùng amino so với vùng biến đổi chuỗi nặng của scFv.

Theo một vài phương án, polypeptit gắn kết với CD3 bao gồm, theo thứ tự từ đầu amino đến đầu carboxyl (hoặc theo thứ tự từ đầu carboxyl đến đầu amino), (i) vùng chức năng gắn kết thứ hai, (ii) vùng bản lề, (iii) vùng cố định của globulin miễn dịch, (iv) trình tự liên kết ở đầu carboxyl (hoặc trình tự liên kết ở đầu amino), và (v) vùng chức năng gắn kết với CD3. Như được sử dụng ở đây trong trường hợp cấu trúc polypeptit chứa vùng chức năng gắn kết thứ nhất và vùng chức năng gắn kết thứ hai, "vùng bản lề" hoặc "bản bản lề" được dùng để chỉ vùng polypeptit nằm giữa vùng chức năng gắn kết thứ nhất và vùng Fc. "Trình tự liên kết ở đầu tận cùng carboxyl" hoặc "trình tự liên kết ở đầu amino" được dùng để chỉ vùng polypeptit nằm giữa vùng Fc và vùng chức năng gắn kết thứ hai. Theo một vài phương án, trình tự liên kết ở đầu carboxyl (hoặc trình tự liên kết ở đầu amino) bao gồm hoặc chứa trình tự nêu trong SEQ ID NO:196. Theo các phương án nhất định, vùng bản lề là vùng bản lề của globulin miễn dịch của người kiểu dại. Theo các phương án khác nhất định, một hoặc nhiều gốc axit amin có thể được bổ sung ở đầu amino hoặc đầu carboxyl của vùng bản lề globulin miễn dịch kiểu dại làm một phần trong thiết kế cấu trúc protein dung hợp. Ví dụ, các gốc axit amin nối khác ở đầu amino của vùng bản lề có thể là "RT," "RSS," "TG," hoặc "T," hoặc ở đầu carboxyl của vùng bản lề có thể là "SG", hoặc việc loại bỏ vùng bản lề có thể được kết hợp với việc bổ sung, như ΔP với "SG" được bổ sung ở đầu carboxyl.

Theo các phương án nhất định, vùng bản lề, trình tự liên kết ở đầu carboxyl, hoặc trình tự liên kết ở đầu amino là vùng bản lề của globulin miễn dịch đã thay đổi trong đó một hoặc nhiều gốc xystein trong vùng bản lề globulin miễn dịch kiểu dại được thay thế bằng một hoặc nhiều gốc axit amin khác (*ví dụ*, serin hoặc alanin).

Các vùng bản lề của globulin miễn dich biến đổi, các trình tự liên kết ở đầu carboxyl, và các trình tự liên kết ở đầu amino được lấy làm ví dụ bao gồm vùng bản lề của globulin miễn dịch IgG1 của người có một, hai hoặc ba gốc xystein được tìm thấy trong vùng bản lề của IgG1 của người kiểu dại được thay thế bằng một, hai hoặc ba gốc axit amin khác nhau (*ví dụ*, serin hoặc alanin). Vùng bản lề của globulin miễn dịch biến đổi có thể có thêm prolin được thay thế bằng axit amin khác (*ví dụ*, serin hoặc alanin). Ví dụ, vùng bản lề của IgG1 của người biến đổi mô tả trên đây có thể có thêm prolin nằm ở

đầu carboxyl so với vùng bản lề IgG1 của người kiểu dại gồm ba xystein được thay thế bằng gốc axit amin khác (*ví dụ*, serin, alanin). Theo một phương án, prolin của vùng bản lề trung tâm không được thay thế.

Theo các phương án nhất định, vùng bản lề, trình tự liên kết ở đầu carboxyl, hoặc polypeptit liên kết ở đầu amino bao gồm hoặc là trình tự ít nhất là 80%, ít nhất là 81%, ít nhất là 82%, ít nhất là 83%, ít nhất là 84%, ít nhất là 85%, ít nhất là 86%, ít nhất là 87%, ít nhất là 88%, ít nhất là 89%, ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, hoặc ít nhất là 99% đồng nhất với vùng bản lề globulin miễn dịch kiểu dại, như vùng bản lề của IgG1 của người kiểu dại, vùng bản lề IgG2 của người kiểu dại, hoặc vùng bản lề IgG4 của người kiểu dại.

Theo các phương án khác, vùng bản lề, trình tự liên kết ở đầu carboxyl, hoặc trình tự liên kết ở đầu amino có mặt trong polypeptit gắn kết với CD3 có thể là vùng bản lề không dựa trên cơ sở hay thu được từ vùng bản lề globulin miễn dịch (*tức là*, không phải vùng bản lề của globulin miễn dịch kiểu dại hay vùng bản lề của globulin miễn dịch biến đổi). Các ví dụ về các vùng bản lề như vậy và trình tự liên kết ở đầu carboxyl bao gồm các peptit có khoảng năm đến khoảng 150 axit amin thu được từ vùng liên vùng chức năng của protein xuyên màng hoặc vùng cuống của C-lectin typ II, ví dụ, peptit có khoảng tám đến 25 axit amin và peptit có khoảng bảy đến 18 axit amin.

Theo các phương án nhất định, các vùng bản lề liên vùng chức năng hoặc vùng cuống, các trình tự liên kết ở đầu carboxyl, và các trình tự liên kết ở đầu amino có từ bảy đến 18 axit amin và có thể tạo thành cấu trúc lõi xoắn α. Theo các phương án nhất định, các vùng bản lề liên vùng chức năng hoặc vùng bản lề của vùng cuống, các trình tự liên kết ở đầu carboxyl, hoặc các trình tự liên kết ở đầu amino có 0, 1, 2, 3, hoặc 4 xystein. Các vùng bản lề liên vùng chức năng hoặc vùng bản lề của vùng cuống được lấy làm ví dụ, các trình tự liên kết ở đầu carboxyl, và các trình tự liên kết ở đầu amino là các đoạn peptit của các vùng liên vùng chức năng hoặc vùng cuống, như các đoạn có từ mười đến 150 axit amin từ các vùng cuống của CD69, CD72, CD94, NKG2A và NKG2D. Vùng bản lề, trình tự liên kết ở đầu carboxyl, hoặc trình tự liên kết ở đầu amino cũng có thể là trình tự liên kết linh động chứa các đoạn lặp (Gly_4Ser). Theo một vài phương án, vùng bản lề là 15mer có ba đoạn lặp trình tự axit amin Gly-Gly-Gly-Gly-Ser ($(Gly_4Ser)_3$) (SEQ

ID NO:193). Theo các phương án nhất định, vùng bản lề có trình tự axit amin có công thức $(Gly_4Ser)_n$, trong đó n = 1-5 (SEQ ID NO:194). Theo một vài phương án, trình tự Gly_4Ser có thể được lặp từ sáu đến mười lần. Các vùng bản lề thích hợp khác có thể được tạo ra bằng cách tối ưu hóa trình tự liên kết đơn giản (*ví dụ*, $(Gly_4Ser)_n$ (SEQ ID NO:194)) nhờ đột biến ngẫu nhiên.

Theo các phương án nhất định, vùng bản lề, trình tự liên kết ở đầu carboxyl, và trình tự liên kết ở đầu amino có khoảng 5 đến 150 axit amin, 5 đến 10 axit amin, 10 đến 20 axit amin, 20 đến 30 axit amin, 30 đến 40 axit amin, 40 đến 50 axit amin, 50 đến 60 axit amin, 5 đến 60 axit amin, 5 đến 40 axit amin, 8 đến 20 axit amin, hoặc 10 đến 15 axit amin. Trình tự liên kết hoặc vùng bản lề có thể về cơ bản là linh động, song cũng có thể có nhiều đặc tính không linh động hoặc chủ yếu có thể có cấu trúc xoắn α với cấu trúc tấm β nhỏ. Chiều dài hoặc trình tự của các vùng bản lề và trình tự liên kết có thể có ảnh hưởng đến ái lực gắn kết của các vùng chức năng gắn kết mà liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp với các vùng bản lề (thông qua vùng hoặc vùng chức năng khác, như vùng chức năng heterodime hóa) cũng như là một hoặc nhiều hoạt tính của các phần của vùng Fc mà liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp với các vùng bản lề hoặc trình tự liên kết.

Theo các phương án nhất định, vùng bản lề, trình tự liên kết ở đầu carboxyl, và các trình tự liên kết ở đầu amino ổn định trong huyết tương và huyết thanh và chịu được sự phân cắt bằng phân giải protein. Lysin thứ nhất trong vùng bản lề trên của IgG1 có thể được gây đột biến để làm giảm tối thiểu sự phân cắt bằng phân giải protein, ví dụ, lysin có thể được thay thế bằng methionin, threonin, alanin hoặc glyxin, hoặc được loại bỏ.

Theo một vài phương án của sáng chế, polypeptit gắn kết với CD3 có khả năng tạo thành heterodime với chuỗi polypeptit thứ hai và chứa vùng bản lề (a) ngay ở đầu amino so với vùng cố định của globulin miễn dịch (*ví dụ*, đầu amino so với vùng CH2 trong đó vùng cố định của globulin miễn dịch bao gồm các vùng chức năng CH2 và CH3, hoặc đầu amino so với vùng chức năng CH3 trong đó các vùng con của globulin miễn dịch bao gồm các vùng chức năng CH3 và CH4), (b) được đặt vào giữa và nối vùng chức năng gắn kết (*ví dụ*, scFv) và vùng chức năng được heterodime hóa globulin miễn dịch, (c) được đặt vào giữa và nối vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch và vùng cố định của globulin miễn dịch (*ví dụ*, trong đó vùng cố định của globulin miễn dịch bao gồm các vùng chức năng CH2 và CH3 hoặc các vùng chức năng CH3 và CH4), (d) được đặt vào

giữa và nối vùng cố định của globulin miễn dịch và vùng chức năng gắn kết, (e) ở đầu amino của chuỗi polypeptit, hoặc (f) ở đầu carboxyl của chuỗi polypeptit. Chuỗi polypeptit chứa vùng bản lề như được mô tả ở đây có khả năng liên kết với một chuỗi polypeptit khác để tạo ra protein heterodime được đề cập ở đây, và heterodime tạo thành sẽ chứa vùng chức năng gắn kết vẫn có tính đặc hiệu đích của nó hoặc ái lực gắn kết đích đặc hiệu của nó.

Theo các phương án nhất định, vùng bản lề có mặt trong polypeptit để tạo thành heterodime với chuỗi polypeptit khác có thể là vùng bản lề globulin miễn dịch, như vùng bản lề globulin miễn dịch kiểu dại hoặc vùng bản lề globulin miễn dịch biến đổi của nó. Theo các phương án nhất định, vùng bản lề của một chuỗi polypeptit của protein heterodime là giống với vùng bản lề tương ứng của chuỗi polypeptit còn lại của heterodime. Theo các phương án nhất định, vùng bản lề của một chuỗi là khác vùng bản lề của chuỗi còn lại (về trình tự hoặc chiều dài). Các vùng bản lề khác nhau trong các chuỗi khác nhau cho phép sử dụng ái lực gắn kết khác nhau của các vùng chức năng gắn kết mà gắn với các vùng bản lề, sao cho heterodime có khả năng ưu tiên gắn kết với đích của một vùng chức năng gắn kết qua so với đích của một vùng chức năng gắn kết khác. Ví dụ, theo các phương án nhất định, protein heterodime có vùng chức năng gắn kết với CD3 ở một chuỗi và vùng chức năng gắn kết thứ hai ở chuỗi còn lại. Việc có hai vùng bản lề khác nhau trong hai chuỗi có thể cho phép heterodime này gắn kết với đích thứ hai trước, và sau đó gắn kết với thành phần CD3 sau. Do đó, heterodime có thể huy động các tế bào T $CD3^+$ đến các tế bào biểu hiện đích thứ hai (*ví dụ*, tế bào khối u hoặc tế bào ung thư), mà có thể lần lượt phá hủy hoặc làm tổn thương các tế bào biểu hiện đích thứ hai.

Một vài vùng bản lề, trình tự liên kết ở đầu carboxyl, và trình tự liên kết ở đầu amino được lấy làm ví dụ để sử dụng trong sáng chế được thể hiện trong các bảng 1 và 2 dưới đây. Các vùng bản lề và vùng liên kết được lấy làm ví dụ khác được nêu trong SEQ ID NO: 241-244, 601, 78, 763-791, 228, 379-434, 618-749 của đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723 (các trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Bảng 1. Các vùng bản lề và trình tự liên kết được lấy làm ví dụ

Vùng bản lề	Trình tự axit amin	SEQ ID NO
vùng bản lề sss(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPSS	SEQ ID NO:121

Vùng bản lề	Trình tự axit amin	SEQ ID NO
vùng bản lề csc(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:122
vùng bản lề ssc(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:123
vùng bản lề scc(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPCS	SEQ ID NO:124
vùng bản lề css(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPSS	SEQ ID NO:125
vùng bản lề scs(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPSS	SEQ ID NO:126
vùng bản lề ccc(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:127
vùng bản lề ccc(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:128
vùng bản lề sss(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPSP	SEQ ID NO:129
vùng bản lề csc(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:130
vùng bản lề ssc(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:131
vùng bản lề scc(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPCP	SEQ ID NO:132
vùng bản lề css(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPSP	SEQ ID NO:133
vùng bản lề scs(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPSP	SEQ ID NO:134
Scppcp	SCPPCP	SEQ ID NO:135
STD1	NYGGGGSGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:136
STD2	NYGGGGSGGGGSGGG	SEQ ID NO:137

Vùng bản lề	Trình tự axit amin	SEQ ID NO
	GSGNYGGGGSGGGGSGGGGSGNS	
H1	NS	SEQ ID NO:138
H2	GGGGSGNS	SEQ ID NO:139
H3	NYGGGGSGNS	SEQ ID NO:140
H4	GGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:141
H5	NYGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:142
H6	GGGGSGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:143
H7	GCPPCPNS	SEQ ID NO:144
$(G_4S)_3$	GGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:145
H105	SGGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:146
$(G_4S)_4$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:147
H75 (thể đột biến bốn lần NKG2A)	QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS	SEQ ID NO:148
H83 (thu được từ NKG2A)	SSLNTGTQMAGHSPNS	SEQ ID NO:149
H106 (thu được từ NKG2A)	QRHNNSSLNTGTQMAGHS	SEQ ID NO:150
H81 (thu được từ NKG2D)	EVQIPLTESYSPNS	SEQ ID NO:151
H91 (thu được từ NKG2D)	NSLANQEVQIPLTESYSPNS	SEQ ID NO:152
H94	SGGGGSGGGGSGGGGSPNS	SEQ ID NO:153
H111	SGGGGSGGGGSGGGG	SEQ ID NO:196

Vùng bản lề	Trình tự axit amin	SEQ ID NO
	SPGS	

Bảng 2. Các vùng bản lề và trình tự liên kết được lấy làm ví dụ (thu được từ vùng bản lề H7, vùng cuống của C-lectin typ II, hoặc vùng liên vùng chức năng của protein xuyên màng typ I)

Vùng bản lề	Trình tự axit amin	Phân tử và/hoặc vùng bản lề mà thu được từ	SEQ ID NO:
H16	LSVKADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:154
H17	LSVKADFLTPSISCPPCPNS	CD80 + H7	SEQ ID NO:155
H18	LSVLANFSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:156
H19	LSVLANFSQPEISCPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:157
H20	LKIQERVSKPKISNS	CD2	SEQ ID NO:158
H21	LKIQERVSKPKISCPPCPNS	CD2 + H7	SEQ ID NO:159
H22	LNVSERPFPPHIQNS	CD22	SEQ ID NO:160
H23	LDVSERPFPPHIQSCPPCPNS	CD22 + H7	SEQ ID NO:161
H24	REQLAEVTLSLKANS	CD80	SEQ ID NO:162
H25	REQLAEVTLSLKACPPCPNS	CD80 + H7	SEQ ID NO:163
H26	RIHQMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:164
H27	RIHQMNSELSVLACPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:165
H28	DTKGKNVLEKIFSNS	CD2	SEQ ID NO:166
H30	LPPETQESQEVTLNS	CD22	SEQ ID NO:167
H32	RIHLNVSERPFPPNS	CD22	SEQ ID NO:168
H33	RIHLNVSERPFPPCPPCPNS	CD22 + H7	SEQ ID NO:169
H36	GCPPCPGGGGSNS	H7	SEQ ID NO:170
H40	GCPPCPANS	H7	SEQ ID NO:171
H41	GCPPCPANS	H7	SEQ ID NO:172
H42	GCPPCPNS	H7	SEQ ID NO:173
H44	GGGASCPPCPGNS	H7	SEQ ID NO:174
H45	GGGASCPPCAGNS	H7	SEQ ID NO:175

Vùng bản lề	Trình tự axit amin	Phân tử và/hoặc vùng bản lề mà thu được từ	SEQ ID NO:
H46	GGGASCPPCANS	H7	SEQ ID NO:176
H47	LSVKADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:177
H48	ADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:178
H50	LSVLANFSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:179
H51	LSVLANFSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:180
H52	SQPEIVPISNS	CD86	SEQ ID NO:181
H53	SQPEIVPISCPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:182
H54	SVLANFSQPEISCPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:183
H55	RIHQMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:184
H56	QMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:185
H57	VSERPFPPNS	CD22	SEQ ID NO:186
H58	KPFFTCGSADTCPNS	CD72	SEQ ID NO:187
H59	KPFFTCGSADTCPNS	CD72	SEQ ID NO:188
H60	QYNCPGQYTFSMPNS	CD69	SEQ ID NO:189
H61	EPAFTPGPNIELQKDSDCPNS	CD94	SEQ ID NO:190
H62	QRHNNSSLNTRTQKARHCPNS	NKG2A	SEQ ID NO:191
H63	NSLFNQEVQIPLTESYCPNS	NKG2D	SEQ ID NO:192

Theo các phương án nhất định, protein hoặc polypeptit gắn kết với CD3 theo sáng chế có thể chứa "vùng chức năng dime hóa globulin miễn dịch" hoặc "vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch."

"Vùng chức năng dime hóa globulin miễn dịch" hoặc "vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch," như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ vùng chức năng globulin miễn dịch của chuỗi polypeptit mà chủ yếu tương tác hoặc liên kết với vùng chức năng globulin miễn dịch khác của chuỗi polypeptit khác, trong đó sự

tương tác giữa các vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch khác nhau hầu như góp phần hoặc thúc đẩy hiệu quả sự heterodime hóa các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai (*tức là*, tạo thành dime giữa hai chuỗi polypeptit khác nhau, cũng được dùng để chỉ là "heterodime" hoặc "protein heterodime"). Sự tương tác giữa các vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch "chủ yếu góp phần hoặc thúc đẩy hiệu quả" sự heterodime hóa của các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai nếu sự dime hóa giữa các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai bị giảm có ý nghĩa thống kê khi không có mặt vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch của chuỗi polypeptit thứ nhất và/hoặc vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch của chuỗi polypeptit thứ hai. Theo các phương án nhất định, khi các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được đồng biểu hiện, ít nhất là 60%, ít nhất khoảng 60% đến khoảng 70%, ít nhất khoảng 70% đến khoảng 80%, ít nhất là 80% đến khoảng 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai tạo thành heterodime với nhau. Vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch tiêu biểu bao gồm vùng chức năng CH1 của globulin miễn dịch, vùng chức năng CL1 của globulin miễn dịch (*ví dụ*, các isotyp Cκ hoặc Cλ), hoặc các dẫn xuất của chúng, bao gồm các vùng chức năng CH1 và CL của globulin miễn dịch kiểu dại và các vùng chức năng CH1 và CL của globulin miễn dịch biến đổi (hoặc đột biến), như được đề cập ở đây.

Các vùng chức năng dime hóa/heterodime hóa cũng có thể được sử dụng trong đó mong muốn tạo ra các heterodime từ hai chuỗi polypeptit không giống nhau, trong đó một trong hai hoặc cả hai chuỗi polypeptit chứa vùng chức năng gắn kết. Theo các phương án nhất định, một thành viên chuỗi polypeptit của các heterodime nhất định được mô tả ở đây không chứa vùng chức năng gắn kết. Như được nêu trên đây, protein heterodime theo sáng chế chứa vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch trong mỗi chuỗi polypeptit. Vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch trong các chuỗi polypeptit của heterodime là khác nhau và do đó có thể được cải biến khác nhau để tạo điều kiện thuận lợi cho sự heterodime hóa của hai chuỗi và để giảm đến mức tối thiểu sự homodime hóa của một trong hai chuỗi. Vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch được đề cập ở đây cho phép heterodime hóa hiệu quả giữa các polypeptit khác nhau và tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế protein heterodime thu được.

Như được đề cập ở đây, vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch là hữu dụng để thúc đẩy sự heterodime hóa hai polypeptit chuỗi đơn khác nhau (*ví dụ*, một chuỗi ngắn và một chuỗi dài) theo sáng chế bao gồm các vùng chức năng CH1 và CL của globulin miễn dịch, ví dụ, các vùng chức năng CH1 và CL của người. Theo các phương án nhất định, vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch là vùng chức năng CH1 kiểu dại, như vùng chức năng CH1 của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, hoặc IgM kiểu dại. Theo các phương án khác, vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch là vùng chức năng CH1 của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, hoặc IgM kiểu dại của người như nêu trong các SEQ ID NO:114, 186-192 và 194, tương ứng, của đơn yêu cầu cấp paten Mỹ số US 2013/0129723 (các trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Theo các phương án nhất định, vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch là vùng chức năng CH1 của IgG1 kiểu dại của người như được nêu trong SEQ ID NO:114 của đơn yêu cầu cấp paten Mỹ số US 2013/0129723 (trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo các phương án khác, vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch là vùng chức năng CH1 của globulin miễn dịch biến đổi, như vùng chức năng CH1 của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 IgD, IgE, hoặc IgM biến đổi. Theo các phương án nhất định, vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch là vùng chức năng CH1 của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, hoặc IgM của người biến đổi. Theo các phương án khác, gốc xystein của vùng chức năng CH1 kiểu dại (*ví dụ*, CH1 của người) tham gia vào việc tạo liên kết disulfua với vùng chức năng CL của globulin miễn dịch kiểu dại (*ví dụ*, CL của người) được loại bỏ hoặc được thay thế trong vùng chức năng CH1 của globulin miễn dịch biến đổi sao cho liên kết disulfua không được tạo thành giữa vùng chức năng CH1 biến đổi và vùng chức năng CL kiểu dại.

Theo các phương án nhất định, vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch là vùng chức năng CL kiểu dại, như vùng chức năng Cκ kiểu dại hoặc vùng chức năng Cλ kiểu dại. Theo các phương án nhất định, vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch là vùng chức năng Cλ của người hoặc vùng chức năng Cκ của người kiểu dại như được nêu trong các SEQ ID NO:112 và 113, tương ứng, của đơn yêu cầu cấp paten Mỹ số US 2013/0129723 (các trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Theo các phương án khác, vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch

là vùng chức năng CL của globulin miễn dịch biến đổi, như vùng chức năng Cκ hoặc Cλ biến đổi, ví dụ, vùng chức năng Cλ của người hoặc vùng Cκ của người biến đổi.

Theo các phương án nhất định, gốc xystein của vùng chức năng CL kiểu dại (*ví dụ*, CL của người) tham gia vào việc tạo thành liên kết disulfua với vùng chức năng CH1 của globulin miễn dịch kiểu dại (*ví dụ*, vùng CH1 của người) được loại bỏ hoặc được thay thế trong vùng chức năng CL của globulin miễn dịch biến đổi. Các vùng chức năng CL biến đổi như vậy có thể còn bao gồm loại bỏ axit amin ở đầu amino. Vùng chức năng Cκ được lấy làm ví dụ được nêu trong SEQ ID NO:141 của đơn yêu cầu cấp paten Mỹ số US 2013/0129723 (trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), trong đó arginin thứ nhất và xystein cuối của vùng chức năng Ck của người kiểu dại đều được loại bỏ. Theo các phương án nhất định, chỉ xystein cuối của vùng chức năng Ck của người kiểu dại được loại bỏ trong vùng chức năng Ck biến đổi vì arginin thứ nhất được loại khỏi vùng chức năng Ck của người kiểu dại có thể được cung cấp bởi một trình tự liên kết có arginin ở đầu carboxyl của nó và liên kết đầu amino của vùng chức năng Ck biến đổi với vùng chức năng khác (*ví dụ*, vùng con của globulin miễn dịch, như vùng con chứa các vùng chức năng CH2 và CH3 globulin miễn dịch). Vùng chức năng Cλ được lấy làm ví dụ được nêu trong SEQ ID NO:140 của đơn yêu cầu cấp paten Mỹ số US 2013/0129723 (trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), trong đó arginin thứ nhất của vùng chức năng Cλ của người kiểu dại được loại bỏ và xystein tham gia vào việc tạo thành liên kết disulfua với xystein trong vùng chức năng CH1 được thay thế bằng serin.

Theo các phương án khác, vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch là vùng chức năng Cκ biến đổi bao gồm một hoặc nhiều thay thế axit amin, so với vùng chức năng Cκ kiểu dại, ở các vị trí tham gia tạo nên mạng liên kết hydro liên chuỗi ở mặt chung Cκ-Cκ. Ví dụ, theo các phương án nhất định, vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch là vùng chức năng Cκ của người biến đổi có một hoặc nhiều axit amin ở các vị trí N29, N30, Q52, V55, T56, S68 hoặc T70 được thay thế bằng axit amin khác. Việc đánh số axit amin được dựa vào các vị trí của chúng trong trình tự Cκ của người biến đổi như được nêu trong SEQ ID NO:141 của đơn yêu cầu cấp paten Mỹ số US 2013/0129723 (trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Theo các phương án nhất định, vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch là vùng chức năng Cκ của người biến đổi có một, hai, ba hoặc bốn gốc axit amin thay thế ở các vị trí N29, N30,

V55, hoặc T70. Axit amin được sử dụng làm gốc thay thế ở các vị trí nêu trên có thể là alanin, hoặc gốc axit amin với gốc mạch bên khối như arginin, tryptophan, tyrosin, glutamat, glutamin, hoặc lysin. Các gốc axit amin khác mà có thể được sử dụng để thay thế các gốc axit amin của trình tự Ck của người kiểu dại ở các vị trí nêu trên (*ví dụ*, N30) bao gồm aspartat, methionin, serin và phenyalanin. Các vùng Cκ của người biến đổi được lấy làm ví dụ được nêu trong các SEQ ID NO:142-178 của đơn yêu cầu cấp paten Mỹ số US 2013/0129723 (các trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Các vùng chức năng Cκ của người biến đổi là các vùng tạo điều kiện thuận lợi cho việc heterodime hóa với vùng chức năng CH1, song cũng làm giảm đến mức tối thiểu việc homodime hóa với vùng chức năng Cκ khác. Các vùng chức năng Cκ của người biến đổi tiêu biểu được nêu trong các SEQ ID NO:160 (N29W V55A T70A), 161 (N29Y V55A T70A), 202 (T70E N29A N30A V55A), 167 (N30R V55A T70A), 168 (N30K V55A T70A), 170 (N30E V55A T70A), 172 (V55R N29A N30A), 175 (N29W N30Y V55A T70E), 176 (N29Y N30Y V55A T70E), 177 (N30E V55A T70E), 178 (N30Y V55A T70E), 838 (N30D V55A T70E), 839 (N30M V55A T70E), 840 (N30S V55A T70E), và 841 (N30F V55A T70E) của đơn yêu cầu cấp paten Mỹ số US 2013/0129723 (các trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo các phương án nhất định, ngoài ra hoặc chưa kể các đột biến ở vùng chức năng Ck được mô tả ở đây, cả hai vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch (*tức là*, các vùng chức năng CH1 và CL của globulin miễn dịch) của polypeptit heterodime có các đột biến sao cho vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch thu được tạo ra các cầu nối muối (*tức là*, các tương tác ion) giữa các gốc axit amin ở các vị trí đột biến. Ví dụ, vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch của polypeptit heterodime có thể là vùng chức năng CH1 đột biến kết hợp với vùng chức năng Ck đột biến. Ở vùng chức năng CH1 đột biến, valin ở vị trí 68 (V68) của vùng chức năng CH1 của người kiểu dại được thay thế bằng gốc axit amin có điện tích âm (*ví dụ*, aspartat hoặc glutamat), trong khi đó leuxin ở vị trí 29 (L29) của vùng chức năng Ck của người đột biến trong đó arginin thứ nhất và xystein cuối cùng đã được loại bỏ được thay thế bằng gốc axit amin có điện tích dương (*ví dụ*, lysin, arginin hoặc histidin). Tương tác điện tích-điện tích giữa gốc axit amin có điện tích âm của vùng chức năng CH1 đột biến thu được và gốc axit amin có điện tích dương của vùng chức năng Ck đột biến thu được tạo ra cầu nối muối, mà làm ổn định bề mặt chung heterodime giữa các vùng chức năng CH1 và Ck

đột biến. Theo cách khác, V68 của CH1 kiểu dại có thể được thay thế bằng gốc axit amin có điện tích dương, trong khi đó L29 của vùng chức năng Ck của người đột biến trong đó arginin thứ nhất và xystein cuối cùng đã được loại bỏ có thể được thay thế bằng gốc axit amin có điện tích âm. Các trình tự CH1 đột biến được lấy làm ví dụ trong đó V68 được thay thế bằng axit amin có điện tích âm hoặc điện tích dương được nêu trong các SEQ ID NO:844 và 845 của đơn yêu cầu cấp paten Mỹ số US 2013/0129723 (các trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Các trình tự Ck đột biến được lấy làm ví dụ trong đó L29 được thay thế bằng axit amin có điện tích âm hoặc dương được nêu trong các SEQ ID NO:842 và 843 của đơn yêu cầu cấp paten Mỹ số US 2013/0129723 (các trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Các vị trí trừ V68 của vùng chức năng CH1 của người và L29 của vùng chức năng Ck của người có thể được thay thế bằng axit amin có điện tích đối để tạo ra các tương tác ion giữa các axit amin ngoài hoặc chưa kể các đột biến ở vị trí V68 của vùng chức năng CH1 và L29 của vùng chức năng Ck. Các vị trí này có thể được xác định bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm gây đột biến ngẫu nhiên, phân tích cấu trúc tinh thể của cặp CH1-Ck để xác định các gốc axit amin ở bề mặt chung CH1-Ck, và cũng xác định các vị trí thích hợp giữa các gốc axit amin ở bề mặt chung CH1-Ck bằng cách sử dụng tập hợp các tiêu chí (*ví dụ*, xu hướng liên kết trong các tương tác ion, gần với gốc đối tác tiềm ẩn, v.v.).

Theo các phương án nhất định, các polypeptit heterodime theo sáng chế chỉ chứa một cặp vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch. Ví dụ, chuỗi thứ nhất của polypeptit heterodime có thể chứa vùng chức năng CH1 làm vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch, trong khi đó chuỗi thứ hai có thể chứa vùng chức năng CL (ví dụ, Cκ hoặc Cλ) làm vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch. Theo cách khác, chuỗi thứ nhất có thể chứa vùng chức năng CL (ví dụ, Cκ hoặc Cλ) làm vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn, trong khi đó chuỗi thứ hai có thể chứa vùng chức năng CH1 làm vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch. Như nêu ở đây, các vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch của các chuỗi thứ nhất và thứ hai có khả năng liên kết để tạo thành protein heterodime theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định khác, các protein heterodime theo sáng chế có thể có hai cặp vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch. Vi dụ, chuỗi thứ nhất

của heterodime có thể chứa hai vùng chức năng CH1, trong khi đó chuỗi thứ hai có thể có hai vùng chức năng CL mà liên kết với hai vùng chức năng CH1 trong chuỗi thứ nhất. Theo cách khác, chuỗi thứ nhất có thể chứa hai vùng chức năng CL, trong khi đó chuỗi thứ hai có thể có hai vùng chức năng CH1 liên kết với hai vùng chức năng CL trong chuỗi thứ nhất. Theo các phương án nhất định, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng chức năng CH1 và vùng chức năng CL, trong khi đó chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng chức năng CL và vùng chức năng CH1 liên kết với vùng chức năng CH1 và vùng chức năng CL, tương ứng, của chuỗi polypeptit thứ nhất.

Theo các phương án, protein heterodime chỉ bao gồm một cặp heterodime hóa (tức là, một vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch trong mỗi chuỗi), vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch của mỗi chuỗi có thể nằm ở đầu tận cùng amino so với vùng cố định của globulin miễn dịch của chuỗi đó. Theo cách khác, vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch trong mỗi chuỗi có thể nằm ở đầu tận cùng carboxyl so với vùng cố định của globulin miễn dịch của chuỗi đó.

Theo các phương án trong đó protein heterodime chứa hai cặp heterodime hóa (tức là, hai vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch trong mỗi chuỗi), cả hai vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch trong mỗi chuỗi có thể nằm ở đầu amino so với vùng cố định của globulin miễn dịch của chuỗi đó. Theo cách khác, cả hai vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch trong mỗi chuỗi có thể nằm ở đầu carboxyl so với vùng cố định của globulin miễn dịch của chuỗi đó. Theo các phương án khác, một vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch trong mỗi chuỗi có thể nằm ở đầu amino so với vùng cố định của globulin miễn dịch của chuỗi đó, trong khi đó vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch còn lại của mỗi chuỗi có thể nằm ở đầu carboxyl so với vùng cố định của globulin miễn dịch của chuỗi đó. Nói cách khác, theo các phương án này, vùng cố định của globulin miễn dịch nằm giữa hai vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch của mỗi chuỗi.

Như được nêu ở đây, theo các phương án nhất định, các polypeptit gắn kết với CD3 theo sáng chế chứa vùng cố định của globulin miễn dịch (cũng được đề cập ở đây là vùng cố định) trong chuỗi polypeptit. Việc bao gồm vùng cố định của globulin miễn dịch làm chậm sự thanh thải của protein homodime và heterodime được tạo thành từ hai chuỗi polypeptit gắn kết với CD3 khỏi hệ tuần hoàn sau khi cho đối tượng sử dụng. Bằng cách

gây đột biến hoặc biến đổi khác, vùng cố định của globulin miễn dịch còn làm cho việc cải biến các chức năng hiệu ứng của polypeptit dime tương đối dễ (ví dụ, ADCC, ADCP, CDC, cố định bổ thể, và gắn kết với các thụ thể Fc), các chức năng hiệu ứng này có thể được tăng hoặc giảm tùy thuộc vào bệnh được điều trị, như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được mô tả ở đây. Theo các phương án nhất định, vùng cố định của globulin miễn dịch của một trong hai hoặc cả hai chuỗi polypeptit của các polypeptit homodime và heterodime theo sáng chế có thể sẽ tạo ra một hoặc nhiều chức năng hiệu ứng này. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều chức năng hiệu ứng này bị giảm hoặc bị mất ở vùng cố định của globulin miễn dịch của một trong hai hoặc cả hai chuỗi polypeptit của polypeptit homodime và heterodim theo sáng chế, so với vùng cố định của globulin miễn dịch kiểu dại tương ứng. Ví dụ, đối với các polypeptit gắn kết với CD3 dạng dime được chọn để gây ra RTCC, như, ví dụ, nhờ bao gồm vùng chức năng gắn kết thứ hai, vùng cố định của globulin miễn dịch có thể có chức năng hiệu ứng giảm hoặc không có chức năng hiệu ứng so với vùng cố định của globulin miễn dịch kiểu dại tương ứng.

Vùng cố định của globulin miễn dịch có mặt trong các polypeptit gắn kết với CD3 theo sáng chế có thể chứa hoặc được thu từ một phần hoặc toàn bộ của: vùng chức năng CH2, vùng chức năng CH3, vùng chức năng CH4, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Ví dụ, vùng cố định của globulin miễn dịch có thể chứa vùng chức năng CH2, vùng chức năng CH3, cả hai vùng chức năng CH2 và chức năng CH3, cả hai vùng chức năng CH3 và chức năng CH4, hai vùng chức năng CH3, vùng chức năng CH4, hai vùng chức năng CH4, và vùng chức năng CH2 và một phần của vùng chức năng CH3.

Vùng chức năng CH2 mà có thể tạo ra vùng cố định của globulin miễn dịch của polypeptit gắn kết với CD3 theo sáng chế có thể là vùng chức năng CH2 của globulin miễn dịch kiểu dại hoặc vùng chức năng CH2 của globulin miễn dịch biến đổi của chúng từ các lớp hoặc phân lớp của globulin miễn dịch nhất định (ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, hoặc IgD) và từ nhiều loài khác nhau (bao gồm người, chuột nhắt, chuột cống và các động vật có vú khác).

Theo các phương án nhất định, vùng chức năng CH2 là vùng chức năng CH2 của globulin miễn dịch kiểu dại của người, như các vùng chức năng CH2 kiểu dại của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, hoặc IgD của người, như nêu trong các SEQ ID NO:115,

199-201 và 195-197, tương ứng, của đơn yêu cầu cấp paten Mỹ số US 2013/0129723 (các trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Theo các phương án nhất định, vùng chức năng CH2 là vùng chức năng CH2 của IgG1 kiểu dại của người như nêu trong SEQ ID NO:115 của đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723 (trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo các phương án nhất định, vùng chức năng CH2 là vùng chức năng CH2 của globulin miễn dịch biến đổi (ví dụ, vùng chức năng CH2 của IgG1 của người biến đổi) mà bao gồm thay thế axit amin ở asparagin vị trí 297 (ví dụ, asparagin thành alanin). Thay thế axit amin như vậy làm giảm hoặc làm mất sự glycosyl hóa ở vị trí này và làm mất khả năng gắn kết của Fc với FcγR và C1q một cách hiệu quả. Trình tự của vùng chức năng CH2 của IgG1 của người biến đổi với thay thế Asn thành Ala ở vị trí 297 được nêu trong SEQ ID NO:324 của đơn yêu cầu cấp paten Mỹ số US 2013/0129723 (trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo các phương án nhất định, vùng chức năng CH2 là một vùng CH2 của globulin miễn dịch biến đổi (ví dụ, vùng chức năng CH2 của IgG1 của người biến đổi) mà bao gồm ít nhất một thay thế hoặc loại bỏ ở các vị trí 234 đến 238. Ví dụ, vùng CH2 của globulin miễn dịch có thể bao gồm một thay thế ở vị trí 234, 235, 236, 237 hoặc 238, các vị trí 234 và 235, các vị trí 234 và 236, các vị trí 234 và 237, các vị trí 234 và 238, các vị trí 234-236, các vị trí 234, 235 và 237, các vị trí 234, 236 và 238, các vị trí 234, 235, 237, và 238, các vị trí 236-238, hoặc tổ hợp khác bất kỳ của hai, ba, bốn hoặc năm axit amin ở các vị trí 234-238. Ngoài ra hoặc theo cách khác, vùng CH2 biến đổi có thể bao gồm loại bỏ một hoặc nhiều (ví dụ, hai, ba, bốn hoặc năm) axit amin ở các vị trí 234-238, ví dụ, ở một trong số vị trí 236 hoặc vị trí 237 trong khi vị trí còn lại được thay thế. (Các) đột biến nêu trên đây làm giảm hoặc làm mất hoạt tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity-ADCC) hoặc khả năng gắn kết với thụ thể Fc của polypeptit heterodime chứa vùng chức năng CH2 biến đổi. Theo các phương án nhất định, các gốc axit amin ở một hoặc nhiều trong số các vị trí 234-238 được thay thế bằng một hoặc nhiều gốc alanin. Theo các phương án khác, chỉ một trong số các gốc axit amin ở các vị trí 234-238 được loại bỏ trong khi một hoặc nhiều axit amin còn lại ở các vị trí 234-238 có thể được thay thế bằng axit amin khác (*ví dụ*, alanin hoặc serin).

Theo các phương án khác nhất định, vùng chức năng CH2 là vùng CH2 của globulin miễn dịch biến đổi (*ví dụ*, vùng chức năng CH2 của IgG1 của người biến đổi) mà bao gồm một hoặc nhiều thay thế axit amin ở các vị trí vị trí 253, 310, 318, 320, 322, và 331. Ví dụ, vùng CH2 của globulin miễn dịch có thể bao gồm thay thế ở vị trí 253, 310, 318, 320, 322, hoặc 331, các vị trí 318 và 320, các vị trí 318 và 322, các vị trí 318, 320 và 322, hoặc tổ hợp khác bất kỳ gồm hai, ba, bốn, năm hoặc sáu axit amin ở các vị trí 253, 310, 318, 320, 322, và 331. Các đột biến nêu trên làm giảm hoặc làm mất hoạt tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (complement-dependent cytotoxicity-CDC) của polypeptit heterodime chứa vùng chức năng CH2 biến đổi.

Theo các phương án khác nhất định, ngoài thay thế axit amin ở vị trí 297, vùng CH2 biến đổi (*ví dụ*, vùng chức năng CH2 của IgG1 của người biến đổi) có thể còn bao gồm thêm một hoặc nhiều (*ví dụ*, hai, ba, bốn hoặc năm) thay thế khác ở các vị trí 234-238. Ví dụ, vùng CH2 của globulin miễn dịch có thể bao gồm thay thế ở các vị trí 234 và 297, các vị trí 234, 235, và 297, các vị trí 234, 236 và 297, các vị trí 234-236 và 297, các vị trí 234, 235, 237 và 297, các vị trí 234, 236, 238 và 297, các vị trí 234, 235, 237, 238 và 297, các vị trí 236-238 và 297, hoặc tổ hợp bất kỳ của hai, ba, bốn hoặc năm axit amin ở các vị trí 234-238 ngoài vị trí 297. Ngoài ra hoặc theo cách khác, vùng CH2 biến đổi có thể bao gồm loại bỏ một hoặc nhiều (*ví dụ*, hai, ba, bốn hoặc năm) axit amin ở các vị trí 234-238, như ở vị trí 236 hoặc vị trí 237. Các đột biến khác làm giảm hoặc làm mất hoạt tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) hoặc khả năng gắn kết với thụ thể Fc của polypeptit heterodime chứa vùng chức năng CH2 biến đổi. Theo các phương án nhất định, các gốc axit amin ở một hoặc nhiều vị trí 234-238 được thay thế bằng một hoặc nhiều gốc alanin. Theo các phương án khác, chỉ một trong số các gốc axit amin ở các vị trí 234-238 được loại bỏ trong khi đó một hoặc nhiều axit amin còn lại ở các vị trí 234-238 có thể được thay thế bằng axit amin khác (*ví dụ*, alanin hoặc serin).

Theo các phương án nhất định, ngoài một hoặc nhiều (*ví dụ*, 2, 3, 4, hoặc 5) thay thế axit amin ở các vị trí 234-238, vùng CH2 đột biến (*ví dụ*, vùng chức năng CH2 của IgG1 của người biến đổi) trong một protein dung hợp theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều (*ví dụ*, 2, 3, 4, 5, hoặc 6) thay thế axit amin khác (*ví dụ*, được thay thế bằng alanin) ở một hoặc nhiều vị trí tham gia vào việc cố định bổ thể (*ví dụ*, ở các vị trí I253,

H310, E318, K320, K322, hoặc P331). Ví dụ về vùng CH2 đột biến của globulin miễn dịch bao gồm IgG1, IgG2, IgG4 của người và các vùng CH2 IgG2a của chuột nhắt với các thay thế alanin ở các vị trí vị trí 234, 235, 237 (nếu có), 318, 320 và 322. Vùng CH2 của globulin miễn dịch đột biến được lấy làm ví dụ là vùng CH2 IGHG2c của chuột nhắt với các thay thế alanin ở L234, L235, G237, E318, K320, và K322.

Cũng theo các phương án khác, ngoài thay thế axit amin ở vị trí 297 và (các) loại bỏ hoặc (các) thay thế khác ở các vị trí 234-238, vùng CH2 biến đổi (*ví dụ*, vùng chức năng CH2 của IgG1 của người biến đổi) có thể còn bao gồm một hoặc nhiều (*ví dụ*, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu) thay thế khác ở các vị trí 253, 310, 318, 320, 322, và 331. Ví dụ, vùng CH2 của globulin miễn dịch có thể bao gồm (1) thay thế ở vị trí 297, (2) một hoặc nhiều thay thế hoặc loại bỏ hoặc tổ hợp của chúng ở các vị trí 234-238, và một hoặc nhiều (*ví dụ*, 2, 3, 4, 5, hoặc 6) thay thế axit amin ở các vị trí I253, H310, E318, K320, K322, và P331, như một, hai, ba thay thế ở các vị trí E318, K320 và K322. Axit amin ở các vị trí nêu trên có thể được thay thế bằng alanin hoặc serin.

Theo các phương án nhất định, polypeptit vùng CH2 của globulin miễn dịch bao gồm: (i) thay thế axit amin ở các asparagin của vị trí 297 và một thay thế axit amin ở vị trí 234, 235, 236 hoặc 237; (ii) thay thế axit amin ở asparagin ở vị trí 297 và thay thế axit amin ở hai trong số các vị trí 234-237; (iii) thay thế axit amin ở asparagin ở vị trí 297 và thay thế axit amin ở ba trong số các vị trí 234-237; (iv) thay thế axit amin ở asparagin ở vị trí 297, thay thế axit amin ở các vị trí 234, 235 và 237, và loại bỏ axit amin ở vị trí 236; (v) thay thế axit amin ở ba trong số các vị trí 234-237 và thay thế axit amin ở các vị trí 318, 320 và 322; hoặc (vi) thay thế axit amin ở ba trong số các vị trí 234-237, loại bỏ axit amin ở vị trí 236, và thay thế axit amin ở các vị trí 318, 320 và 322.

Các vùng CH2 của globulin miễn dịch biến đổi được lấy làm ví dụ với các thay thế axit amin ở asparagin ở vị trí 297 bao gồm: vùng CH2 của IgG1 của người với các thay thế alanin ở L234, L235, G237 và N297 và loại bỏ alanin ở G236 (SEQ ID NO:325 nêu trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723, trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), vùng CH2 của IgG2 của người với các thay thế alanin ở vị trí V234, G236, và N297 (SEQ ID NO:326 của đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723, trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), vùng CH2 IgG4 của người với các thay thế alanin ở F234, L235, G237 và N297 và loại bỏ G236 (SEQ ID

NO:322 nêu trong đơn yêu cầu cấp payent Mỹ số US 2013/0129723, trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), vùng CH2 của IgG4 của người với các thay thế alanin ở vị trí F234 và N297 (SEQ ID NO:343 nêu trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723, trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), vùng CH2 của IgG4 của người với các thay thế alanin ở vị trí L235 và N297 (SEQ ID NO:344 nêu trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723, trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), vùng CH2 của IgG4 của người với các thay thế alanin ở vị trí G236 và N297 (SEQ ID NO:345 nêu trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723, trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), và vùng CH2 của IgG4 của người với các thay thế alanin ở vị trí G237 và N297 (SEQ ID NO:346 nêu trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723, trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo các phương án nhất định, ngoài các thay thế axit amin được mô tả trên đây, vùng CH2 biến đổi (*ví dụ*, vùng chức năng CH2 của IgG1 của người biến đổi) có thể chứa một hoặc nhiều thay thế axit amin khác ở một hoặc nhiều vị trí ngoài các vị trí nêu trên. Các thay thế axit amin như vậy có thể là thay thế axit amin bảo toàn hoặc không bảo toàn. Ví dụ, theo các phương án nhất định, P233 có thể được chuyển thành E233 trong vùng CH2 của IgG2 biến đổi (xem, *ví dụ*, SEQ ID NO:326 nêu trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723, trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Ngoài ra hoặc theo cách khác, theo các phương án nhất định, vùng CH2 biến đổi có thể bao gồm một hoặc nhiều thêm, loại bỏ axit amin hoặc cả hai loại. Các thêm, loại bỏ hoặc thay thế có thể ở vị trí bất kỳ trong vùng CH2 của globulin miễn dịch, như ở đầu N hoặc đầu C của vùng CH2 của globulin miễn dịch kiểu dại thu được từ việc liên kết vùng CH2 với vùng khác (*ví dụ*, vùng chức năng gắn kết hoặc vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch) thông qua vùng bản lề.

Theo các phương án nhất định, vùng CH2 biến đổi trong polypeptit theo sáng chế chứa hoặc là trình tự mà ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99% giống với vùng CH2 của globulin miễn dịch kiểu dại, như vùng CH2 của IgG1, IgG2, hoặc IgG4 của người kiểu dại, hoặc IgG2a của chuột nhắt (*ví dụ*, IGHG2c).

Vùng CH2 của globulin miễn dịch biến đổi trong polypeptit gắn kết với CD3 theo sáng chế có thể thu được từ vùng CH2 của các isotyp globulin miễn dịch khác nhau, như

IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, và IgD, từ các loài khác nhau (bao gồm người, chuột nhắt, chuột cống, và động vật có vú khác). Theo các phương án nhất định, vùng CH2 của globulin miễn dịch biến đổi trong protein dung hợp theo sáng chế có thể thu được từ vùng CH2 của IgG1, IgG2 hoặc IgG4 của người, hoặc IgG2a của chuột nhắt (*ví dụ*, IGHG2c), các trình tự của chúng được nêu trong các SEQ ID NO:115, 199, 201, và 320 của đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723 (các trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo các phương án nhất định, vùng chức năng CH2 biến đổi là vùng chức năng CH2 của IgG1 của người với các thay thế alanin ở các vị trí 235, 318, 320, và 322 (tức là, vùng chức năng CH2 của IgG1 của người với các thay thế L235A, E318A, K320A và K322A) (SEQ ID NO:595 nêu trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723, trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), và tùy ý đột biến N297 (*ví dụ*, thành alanin). Theo các phương khác nhất định, vùng chức năng CH2 biến đổi là vùng chức năng CH2 của IgG1 của người với các thay thế alanin CH2 ở các vị trí 234, 235, 237, 318, 320 và 322 (tức là, vùng chức năng CH2 của IgG1 của người với các thay thế L234A, L235A, G237A, E318A, K320A và K322A) (SEQ ID NO:596 nêu trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723, trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), và tùy ý đột biến N297 (*ví dụ*, thành alanin).

Theo các phương án nhất định, vùng chức năng CH2 biến đổi là vùng chức năng CH2 của IgG1 của người biến đổi với các đột biến đã biết trong lĩnh vực này để làm tăng các hoạt tính miễn dịch như ADCC, ADCP, CDC, cố định bổ thể, gắn kết với thụ thể Fc, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

Vùng chức năng CH3 mà có thể tạo thành vùng cố định của globulin miễn dịch của polypeptit gắn kết với CD3 theo sáng chế có thể là vùng chức năng CH3 của globulin miễn dịch kiểu dại hoặc vùng chức năng CH3 của globulin miễn dịch biến đổi từ các lớp hoặc phân lớp globulin miễn dịch nhất định (*ví dụ*, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM) của các loài khác nhau (bao gồm người, chuột nhắt, chuột cống, và các động vật có vú khác). Theo các phương án nhất định, vùng chức năng CH3 là vùng chức năng CH3 của globulin miễn dịch của người kiểu dại, như các vùng chức năng CH3 kiểu dại của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, hoặc IgM của người như được nêu trong các SEQ ID NO:116, 208-210, 204-207, và 212, tương ứng nêu trong đơn yêu

cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723 (các trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Theo các phương án nhất định, vùng chức năng CH3 là vùng chức năng CH3 của IgG1 của người kiểu dại như được nêu trong SEQ ID NO:116 của đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723 (trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Theo các phương án nhất định, vùng chức năng CH3 là vùng chức năng CH3 của globulin miễn dịch của người biến đổi, như vùng chức năng CH3 biến đổi dựa trên hoặc thu được từ vùng chức năng CH3 kiểu dại của các kháng thể IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, hoặc IgM của người. Ví dụ, vùng chức năng CH3 biến đổi có thể là vùng chức năng CH3 của IgG1 của người với một hoặc hai đột biến ở các vị trí H433 và N434 (các vị trí được đánh số theo cách đánh số EU). Các đột biến ở các vị trí này có thể có liên quan đến việc cố định bổ thể. Theo các phương án nhất định, vùng chức năng CH3 biến đổi có thể là vùng chức năng CH3 của IgG1 của người nhưng có một hoặc hai thay thế axit amin ở vị trí F405 hoặc Y407. Axit amin ở các vị trí này tham gia vào tương tác với vùng chức năng CH3 khác. Theo các phương án nhất định, vùng chức năng CH3 biến đổi có thể là vùng chức năng CH3 của IgG1 của người biến đổi với lysin cuối được loại bỏ. Trình tự của vùng chức năng CH3 biến đổi này được nêu trong SEQ ID NO:761 của đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723 (trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo các phương án nhất định, các polypeptit gắn kết với CD3 tạo polypeptit heterodime gồm một cặp CH3 mà bao gồm các đột biến được gọi là "núm trong lỗ" (*xem tài liệu*, Marvin và Zhu, Acta Pharmacologica Sinica 26:649-58, 2005; Ridgway *et al.*, Protein Engineering 9:617-21, 1966). Cụ thể hơn là, các đột biến này có thể được đưa vào mỗi trong số hai vùng chức năng CH3 của mỗi chuỗi polypeptit sao cho tính bổ sung không gian cần cho sự liên kết CH3/CH3 sẽ buộc hai vùng chức năng CH3 này bắt cặp với nhau. Ví dụ, vùng chức năng CH3 trong một polypeptit chuỗi đơn của polypeptit heterodime có thể có đột biến T366W (đột biến "núm", thay thế axit amin nhỏ bằng một axit amin lớn), và vùng chức năng CH3 trong polypeptit chuỗi đơn còn lại của polypeptit heterodime có thể có đột biến Y407A (đột biến "lỗ", mà thay thế axit amin lớn bằng axit amin nhỏ). Các đột biến núm trong lỗ được lấy làm ví dụ khác bao gồm (1) đột biến T366Y trong một vùng chức năng CH3 và đột biến Y407T trong vùng chức năng CH3 khác, và (2) đột biến T366W trong một vùng chức năng CH3 và các đột biến T366S, L368A và Y407V ở vùng chức năng CH3 khác.

Vùng chức năng CH4 có thể tạo thành vùng cố định của globulin miễn dịch của các polypeptit gắn kết với CD3 theo sáng chế có thể là vùng chức năng CH4 của globulin miễn dịch kiểu dại hoặc vùng chức năng CH4 của globulin miễn dịch biến đổi của nó từ các phân tử IgE hoặc IgM. Theo các phương án nhất định, vùng chức năng CH4 là vùng chức năng CH4 của globulin miễn dịch của người kiểu dại, như các vùng chức năng CH4 kiểu dại của các phân tử IgE và IgM của người như được nêu trong SEQ ID NO:213 và 214, tương ứng, của đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723 (các trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Theo các phương án nhất định, vùng chức năng CH4 là một vùng chức năng CH4 của globulin miễn dịch của người biến đổi, như vùng chức năng CH4 biến đổi dựa trên hoặc thu được từ vùng chức năng CH4 của các phân tử IgE hoặc IgM của người, mà có các đột biến để làm tăng hoặc làm giảm hoạt tính miễn dịch được biết đến là có liên quan đến vùng Fc của IgE hoặc IgM.

Theo các phương án nhất định, vùng cố định của globulin miễn dịch của các polypeptit gắn kết với CD3 theo sáng chế gồm một tổ hợp của các vùng chức năng CH2, CH3 hoặc CH4 (*tức là*, nhiều hơn một vùng chức năng của vùng cố định được chọn từ CH2, CH3 và CH4). Ví dụ, vùng cố định của globulin miễn dịch có thể chứa các vùng chức năng CH2 và CH3 hoặc các vùng chức năng CH3 và CH4. Theo các phương án khác nhất định, vùng cố định của globulin miễn dịch có thể chứa hai vùng chức năng CH3 và không chứa các vùng chức năng CH2 hoặc CH4 (*tức là*, chỉ hai hoặc nhiều CH3). Nhiều vùng chức năng của vùng cố định mà tạo nên vùng cố định của globulin miễn dịch có thể được dựa trên hoặc thu được từ cùng một phân tử globulin miễn dịch, hoặc các phân tử globulin miễn dịch thuộc cùng lớp hoặc phân lớp. Theo các phương án nhất định, vùng cố định của globulin miễn dịch là CH2CH3 của IgG (*ví dụ*, CH2CH3 của IgG1, CH2CH3 của IgG2, và CH2CH3 của IgG4) và có thể là CH2CH3 của người (*ví dụ*, IgG1, IgG2, và IgG4 của người). Ví dụ, theo các phương án nhất định, vùng cố định của globulin miễn dịch chứa (1) các vùng chức năng CH2 và CH3 của IgG1 của người kiểu dại, (2) CH2 của IgG1 của người với thay thế N297A (*tức là*, CH2(N297A)) và CH3 của IgG1 của người kiểu dại, hoặc (3) CH2(N297A) IgG1 của người và CH3 của IgG1 của người biến đổi với lysin cuối được loại bỏ.

Theo cách khác, nhiều vùng chức năng của vùng cố định có thể được dựa trên hoặc được thu từ các phân tử globulin miễn dịch khác nhau, hoặc các phân tử globulin

miễn dịch thuộc các lớp hoặc phân lớp khác nhau. Ví dụ, theo các phương án nhất định, vùng cố định của globulin miễn dịch chứa cả vùng chức năng CH3 của IgM của người và vùng chức năng CH3 của IgG1 của người. Nhiều vùng chức năng của vùng cố định tạo thành vùng cố định của globulin miễn dịch có thể được liên kết trực tiếp với nhau hoặc có thể được liên kết với nhau thông qua một hoặc nhiều (*ví dụ*, khoảng 2-10) axit amin.

Các vùng cố định của globulin miễn dịch được lấy làm ví dụ được nêu trong SEQ ID NO:305-309, 321, 323, 341, 342, và 762 của đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723 (các trình tự này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo các phương án nhất định, các vùng cố định của globulin miễn dịch của cả hai polypeptit gắn kết với CD3 của polypeptit homodime hay heterodime là giống nhau. Theo các phương án nhất định, vùng cố định của globulin miễn dịch của một chuỗi polypeptit của protein heterodime là khác với vùng cố định của globulin miễn dịch của chuỗi polypeptit còn lại của heterodime. Ví dụ, một vùng cố định của globulin miễn dịch của protein heterodime có thể chứa vùng chức năng CH3 với đột biến "núm", trong khi đó vùng cố định của globulin miễn dịch còn lại của protein heterodime có thể chứa vùng chức năng CH3 với đột biến "lỗ".

Sáng chế đề cập đến các protein gắn kết với CD3 và các polypeptit có thể bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong bảng 14. Trình tự axit amin của các cấu trúc polypeptit có thể có hoặc không có các trình tự tín hiệu. Các protein gắn kết với CD3 có thể bao gồm vùng chức năng gắn kết bất kỳ trong số các vùng chức năng gắn kết với CD3 được mô tả trên đây. Theo một vài khía cạnh, các protein gắn kết với CD3 chứa các trình tự axit amin V_H hoặc V_L được làm tương thích với người hoặc cả hai.

Ví dụ về các polypeptit gắn kết với CD3 đặc hiệu kép được đề cập trong bảng 12 và 13. Các ví dụ này bao gồm các phân tử gắn kết kháng PSMA x kháng CD3 (SEQ ID NO:62, 64, 66, và 68), phân tử gắn kết kháng CD37 x kháng CD3 (SEQ ID NO:72, 74, 76, 78, 80, và 82), phân tử gắn kết kháng ROR1 x kháng CD3 (SEQ ID NO:100, 104, 108, 112, 116, và 120), và phân tử gắn kết kháng CD123 x kháng CD3 (SEQ ID NO:197 và 198).

Các phân tử gắn kết với CD3 có thể được tạo ra bằng cách sử dụng khung như được mô tả tổng quát trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/0129723 và US 2013/0095097, mà được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Các protein gắn kết với CD3

có thể bao gồm hai chuỗi polypeptit không giống nhau, mỗi chuỗi polypeptit chứa vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch. Các vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch phân giới là khác nhau. Theo một phương án, vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch chứa vùng chức năng CH1 hoặc dẫn xuất của nó. Theo một phương án khác, vùng chức năng heterodime hóa globulin miễn dịch chứa vùng chức năng CL hoặc dẫn xuất của nó. Theo một phương án, vùng CL là isotop Cκ hoặc Cλ hoặc dẫn xuất của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến các axit nucleic (*ví dụ*, ADN hoặc ARN) mã hóa vùng chức năng gắn kết với CD3, protein và các polypeptit được mô tả ở đây, hoặc một hoặc nhiều chuỗi polypeptit của protein gắn kết với CD3 dạng homodime hoặc heterodime như được mô tả ở đây. Các axit nucleic theo sáng chế bao gồm các axit nucleic có vùng mà hầu như giống với polynucleotit như nêu trong bảng 14, *dưới đây*. Theo các phương án nhất định, axit nucleic theo sáng chế có ít nhất là 80%, phổ biến ít nhất khoảng 90%, và phổ biến hơn ít nhất khoảng 95% hoặc ít nhất khoảng 98% đồng nhất với polynucleotit mã hóa polypeptit như nêu trong bảng 14. Các axit nucleic theo sáng chế cũng bao gồm các axit nucleic bổ sung. Theo một vài trường hợp, các trình tự này bổ sung hoàn toàn (không có sự bắt cặp nhầm) khi sắp thẳng hàng. Trong các trường hợp khác, có thể có tối đa khoảng 20% trình tự bắt cặp nhầm. Theo một vài phương án sáng chế đề cập đến các axit nucleic mã hóa cả chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai của protein gắn kết với CD3 heterodime theo sáng chế. Các trình tự axit nucleic được đề cập ở đây có thể được khai thác sử dụng các kỹ thuật tối ưu hóa codon, thoái biến trình tự, đột biến câm, và các kỹ thuật ADN khác để làm tối ưu sự biểu hiện trong vật chủ cụ thể, và sáng chế đề xuất các cải biến trình tự như vậy.

Sáng chế đề cập đến phân tử axit nucleic phân lập mã hóa các vùng chức năng gắn kết với CD3, protein và các polypeptit (hoặc các phần của chúng) được mô tả ở đây, trong đó phân tử axit nucleic này bao gồm trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, hoặc 59.

Các phân tử polynucleotit chứa trình tự polynucleotit mong muốn được nhân lên bằng cách đặt phân tử này trong vectơ. Các vectơ virut và không virut được sử dụng, kể cả plasmit. Việc chọn plasmit này sẽ tùy thuộc vào loại tế bào mong muốn nhân trình tự

và mục đích nhân trình tự. Các vectơ nhất định là hữu dụng để khuếch đại và tạo ra một lượng lớn trình tự ADN mong muốn. Các vectơ khác là thích hợp để biểu hiện trong tế bào trong môi trường nuôi cấy. Các vectơ khác nữa là thích hợp để vận chuyển và biểu hiện trong tế bào ở toàn bộ động vật hoặc người. Việc chọn vectơ thích hợp là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nhiều vectơ như vậy là có bán trên thị trường. Polynucleotit một phần hoặc có chiều dài đầy đủ được cài vào vectơ thường bằng cách gắn ADN ligaza với vị trí enzym giới hạn phân cắt trong vectơ. Theo cách khác, trình tự nucleotit mong muốn có thể được cài vào bằng cách tái tổ hợp tương đồng *in vivo*. Thông thường việc tái tổ hợp này được tiến hành bằng cách gắn các vùng tương đồng vào vectơ ở các vị trí kế cận của trình tự nucleotit mong muốn. Các vùng tương đồng được bổ sung bằng cách nối các oligonucleotit, hoặc bằng phản ứng chuỗi polymeraza sử dụng các đoạn mồi gồm cả vùng tương đồng và một phần của trình tự nucleotit mong muốn, chẳng hạn.

Để biểu hiện, catxet biểu hiện hoặc hệ biểu hiện có thể được sử dụng. Để biểu hiện axit nucleic mã hóa polypeptit được mô tả ở đây, phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit, được liên kết chức năng với các trình tự điều hòa để kiểm soát sự biểu hiện phiên mã trong vectơ biểu hiện, được đưa vào tế bào chủ. Ngoài các trình tự điều hòa phiên mã, như trình tự khởi đầu và trình tự tăng cường, các vectơ biểu hiện có thể bao gồm các trình tự điều hòa dịch mã và gen chỉ thị thích hợp để chọn lọc tế bào mang vectơ biểu hiện. Sản phẩm gen được mã hóa bởi polynucleotit theo sáng chế được biểu hiện trong hệ biểu hiện thích hợp bất kỳ, bao gồm, ví dụ, hệ vi khuẩn, nấm men, côn trùng, động vật lưỡng cư và động vật có vú. Trong vectơ biểu hiện, polynucleotit mã hóa polypeptit được liên kết với trình tự điều hòa nếu thích hợp để thu được các đặc tính biểu hiện mong muốn. Các hệ này có thể bao gồm trình tự khởi đầu, trình tự tăng cường, trình tự kết thúc, trình tự khởi động, trình tự kìm hãm và trình tự cảm ứng. Các trình tự khởi đầu có thể được điều hòa (*ví dụ*, trình tự khởi đầu từ vectơ pIND dễ cảm ứng steroit (Invitrogen)) hoặc cơ định (*ví dụ*, trình tự khởi đầu từ CMV, SV40, yếu tố kéo dài, hoặc LTR). Các trình tự này được liên kết với trình tự nucleotit mong muốn bằng cách sử dụng các kỹ thuật được mô tả trên đây để liên kết với vectơ. Kỹ thuật bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng. Do đó, vectơ biểu hiện thường sẽ có vùng khởi đầu phiên mã và dịch mã, mà có thể dễ cảm ứng hoặc cơ định, trong đó vùng mã hóa được liên kết chức năng dưới sự kiểm soát phiên mã của vùng khởi đầu phiên mã, và vùng kết thúc phiên mã và dịch mã.

Catxet biểu hiện ("đơn vị biểu hiện") có thể được đưa vào nhiều loại vectơ, *ví dụ*, các vectơ plasmit, BAC, YAC, thể thực khuẩn như lambda, P1, M13, *v.v.*, vectơ virut sử dụng cho tế bào thực vật hoặc động vật (*ví dụ*, vectơ trên cơ sở retrovirut, vectơ adenovirut), và vectơ tương tự, trong đó các vectơ này thường được đặc trưng bởi có khả năng chọn lọc tế bào mang vectơ biểu hiện. Các vectơ này có thể có khả năng duy trì ngoài nhiễm sắc thể, cụ thể là các plasmit hoặc virut, hoặc để kết hợp vào nhiễm sắc thể của vật chủ. Nếu muốn duy trì ngoài nhiễm sắc thể, trình tự gốc được cung cấp để tái bản plasmit, mà có thể có số bản sao thấp hoặc cao. Nhiều chất chỉ thị là có thể sử dụng để chọn lọc, đặc biệt là các chất chỉ thị bảo vệ khỏi các độc tố, cụ thể hơn là bảo vệ khỏi các kháng sinh. Chất chỉ thị cụ thể được chọn là chất chỉ thị được chọn theo bản chất của vật chủ, trong đó, trong một vài trường hợp, sự bổ sung có thể được sử dụng với các vật chủ dinh dưỡng thụ động. Việc đưa cấu trúc ADN vào có thể sử dụng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm, *ví dụ*, tiếp hợp, biến nạp vi khuẩn, ADN kết tủa bằng canxi, xung điện, dung hợp, chuyển nhiễm, gây nhiễm bằng vectơ virut, bắn gen, và phương pháp tương tự. Sáng chế đề cập đến vectơ biểu hiện chứa đoạn axit nucleic, trong đó đoạn axit nucleic này có thể bao gồm trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, hoặc 59.

Do đó, các protein dùng trong sáng chế có thể được tổng hợp trong các tế bào chủ được thao tác di truyền bằng các kỹ thuật thông thường. Các tế bào chủ thích hợp là các loại tế bào mà có thể được biến nạp hoặc được chuyển nhiễm ADN ngoại sinh và được nuôi trong môi trường nuôi cấy, và bao gồm các tế bào vi khuẩn, nấm, và các tế bào có nhân thực bậc cao hơn được cấy (bao gồm các tế bào được cấy của vi sinh vật đa bào), cụ thể là các tế bào động vật có vú được cấy. Các kỹ thuật thao tác các phân tử ADN được tách dòng và việc đưa ADN ngoại sinh vào nhiều loại tế bào chủ được mô tả trong tài liệu của Sambrook và Russell, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001), và Ausubel *et al.*, *Short Protocols in Molecular Biology* (4th ed., John Wiley & Sons, 1999).

Ví dụ, để biểu hiện tái tổ hợp protein gắn kết với CD3 dạng homodime chứa hai polypeptit gắn kết với CD3 giống nhau như được mô tả ở đây, vectơ biểu hiện thường sẽ chứa đoạn axit nucleic mã hóa polypeptit gắn kết với CD3, được liên kết chức năng với trình tự khởi đầu. Để biểu hiện tái tổ hợp protein gắn kết với CD3 heterodime, gồm các

chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai khác nhau, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai có thể được đồng biểu hiện từ các vectơ riêng biệt trong tế bào chủ để biểu hiện toàn bộ protein heterodime. Nói cách khác, để biểu hiện các protein gắn kết với CD3 heterodime, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được đồng biểu hiện từ các đơn vị biểu hiện riêng biệt trong cùng một vectơ trong tế bào chủ để biểu hiện toàn bộ protein heterodime. (Các) vectơ biểu hiện được chuyển vào tế bào chủ bằng các kỹ thuật thông thường, và các tế bào đã chuyển nhiễm sau đó được nuôi cấy bằng các kỹ thuật thông thường để tạo ra (các) polypeptit được mã hóa để thu được protein gắn kết với CD3 tương ứng.

Để hướng protein tái tổ hợp vào con đường tiết của tế bào chủ, một trình tự tín hiệu tiết (cũng được biết đến là trình tự dẫn) được cung cấp trong vectơ biểu hiện. Trình tự tín hiệu tiết có thể là trình tự dạng nguyên thể của protein tái tổ hợp, hoặc có thể thu được từ protein tiết khác hoặc được tổng hợp *de novo*. Trình tự tín hiệu tiết được liên kết chức năng với trình tự ADN mã hóa polypeptit, *tức là*, hai trình tự được nối với nhau trong khung đọc chính xác và được bố trí để hướng polypeptit mới tổng hợp vào con đường tiết của tế bào chủ. Trình tự tín hiệu tiết thường nằm ở đầu 5' so với trình tự ADN mã hóa polypeptit quan tâm, mặc dù các trình tự tín hiệu nhất định có thể nằm ở vị trí bất kỳ trong trình tự ADN quan tâm (*xem tài liệu, ví dụ*, Welch *et al.*, Patent Mỹ số 5,037,743; Holland *et al.*, Patent Mỹ số 5,143,830). Ở các dạng biến đổi nhất định, trình tự tín hiệu tiết để dùng trong sáng chế có trình tự axit amin MEAPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO:195).

Các tế bào động vật có vú nuôi cấy là các vật chủ thích hợp để tổng hợp các protein tái tổ hợp để sử dụng trong sáng chế. Các phương pháp đưa ADN ngoại sinh vào tế bào chủ của động vật có vú bao gồm phương pháp chuyển nhiễm qua trung gian canxi phosphat (Wigler *et al.*, *Cell* 14:725, 1978; Corsaro and Pearson, *Somatic Cell Genetics* 7:603, 1981: Graham and Van der Eb, *Virology* 52:456, 1973), xung điện (Neumann *et al.*, *EMBO J.* 1:841-845, 1982), chuyển nhiễm qua trung gian DEAE-dextran (Ausubel *et al.*, *trên đây*), và chuyển nhiễm qua trung gian liposom (Hawley-Nelson *et al.*, *Focus* 15:73, 1993; Ciccarone *et al.*, *Focus* 15:80, 1993). Việc tổng hợp các polypeptit tái tổ hợp trong các tế bào động vật có vú nuôi cấy được mô tả bởi, ví dụ, Levinson và các đồng tác giả, Patent Mỹ số 4,713,339; Hagen và các đồng tác giả, Patent Mỹ số 4,784,950; Palmiter và các đồng tác giả, Patent Mỹ số 4,579,821; và Ringold, Patent Mỹ

số 4,656,134. Ví dụ về các tế bào chủ động vật có vú thích hợp bao gồm tế bào thận khỉ xanh châu Phi (Vero; ATCC CRL 1587), tế bào thận phôi người (293-HEK; ATCC CRL 1573), tế bào thận chuột túi má con (BHK-21, BHK-570; ATCC CRL 8544, ATCC CRL 10314), tế bào thận chó (MDCK; ATCC CCL 34), tế bào trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO-K1; ATCC CCL61; CHO DG44; CHO DXB11 (Hyclone, Logan, UT); cũng xem tài liệu, *ví dụ*, Chasin *et al., Som. Cell. Molec. Genet.* 12:555, 1986)), tế bào tuyến yên của chuột đồng (GH1; ATCC CCL82), tế bào HeLa S3 (ATCC CCL2.2), tế bào ung thư gan của chuột cống (H-4-II-E; ATCC CRL 1548), tế bào thận khỉ được biến nạp SV40 (COS-1; ATCC CRL 1650) và tế bào phôi của chuột (NIH-3T3; ATCC CRL 1658). Các dòng tế bào thích hợp khác là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và sẵn có từ các kho lưu trữ công cộng như bảo tàng chủng nuôi cấy của Mỹ, Manassas, Virginia. Các trình tự khởi đầu phiên mã mạnh có thể được sử dụng, như các trình tự khởi đầu từ SV-40 hoặc cytomegalovirut. *Xem, ví dụ*, Patent Mỹ số 4,956,288. Các trình tự khởi đầu thích hợp khác bao gồm các trình tự khởi đầu từ các gen metallothionein (các patent Mỹ số 4,579,821 và 4,601,978) và trình tự khởi đầu muộn chính của adenovirut.

Việc chọn dược chất thường được sử dụng để chọn lọc các tế bào động vật có vú nuôi cấy mà đã được cài ADN ngoại lai vào trong đó. Các tế bào như vậy thường được dùng để chỉ là "các tế bào biến nạp." Các tế bào được nuôi cấy khi có mặt chất chọn lọc và có thể chuyển gen quan tâm cho thế hệ con của chúng được dùng để chỉ ở đây là "các tế bào biến nạp ổn định." Các chất chỉ thị chọn lọc được lấy làm ví dụ bao gồm gen mã hóa kháng kháng sinh neomyxin, chất chỉ thị này cho phép việc chọn lọc được tiến hành khi có mặt dược chất loại neomyxin, như G-418 hoặc dạng tương tự; gen gpt mã hóa xanthin-guanin phosphoribosyl transferaza, cho phép sự phát triển tế bào chủ khi có mặt axit mycophenolic/xanthin; và các gen chỉ thị có khả năng kháng zeoxin, bleomyxin, blastoxidin, và hygromyxin (*xem tài liệu, ví dụ*, Gatignol *et al., Mol. Gen. Genet.* 207:342, 1987; Drocourt *et al., Nucl. Acids Res.* 18:4009, 1990). Các hệ chọn lọc cũng có thể được sử dụng để làm tăng mức biểu hiện của gen quan tâm, quy trình này được gọi là "khuếch đại." Khuếch đại được tiến hành bằng cách nuôi cấy các tế bào chuyển nhiễm khi có mặt một lượng nhỏ chất chọn lọc và sau đó tăng lượng chất chọn lọc để chọn lọc tế bào tạo ra các sản phẩm của gen được đưa vào với lượng lớn. Chỉ thị chọn lọc dễ khuếch đại được lấy làm ví dụ là dihydrofolat reductaza, mà có tính kháng methotrexat. Các gen

kháng dược chất khác (*ví dụ*, kháng hygromyxin, kháng đa dược chất, puromyxin axetyltransferaza) cũng có thể được sử dụng

Các tế bào có nhân thực bậc cao khác cũng có thể được sử dụng làm tế bào chủ, bao gồm tế bào côn trùng, tế bào thực vật và tế bào gia cầm. Việc sử dụng *Agrobacterium rhizogenes* làm vectơ để biểu hiện gen trong các tế bào thực vật được đề cập trong tài liệu Sinkar *et al.*, *J. Biosci. (Bangalore)* 11:47-58, 1987. Biến nạp các tế bào côn trùng và tổng hợp các polypeptit ngoại lai trong đó được mô tả bởi Guarino và các đồng tác giả, patent Mỹ số US 5,162,222 và công bố đơn quốc tế số WO 94/06463.

Các tế bào côn trùng có thể được chuyển nhiễm baculovirut tái tổ hợp, thường thu được từ virut đa diện nhân *Autographa californica* (*Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus-AcNPV). Xem tài liệu King và Possee, *The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide* (Chapman & Hall, London); O'Reilly *et al.*, *Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual* (Oxford University Press., New York 1994); và *Baculovirus Expression Protocols. Methods in Molecular Biology* (Richardson ed., Humana Press, Totowa, NJ, 1995). Baculovirut tái tổ hợp cũng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng hệ trên cơ sở gen nhảy được mô tả bởi Luckow và các đồng tác giả (*J. Virol.* 67:4566-4579, 1993). Hệ này, sử dụng các vectơ chuyển, có bán trên thị trường ở dạng kit (BAC-TO-BAC kit; Life Technologies, Gaithersburg, MD). Vectơ chuyển (*ví dụ*, PFASTBAC1; Life Technologies) chứa gen nhảy Tn7 để chuyển ADN mã hóa protein quan tâm vào bộ gen của baculovirut được giữ trong *E. coli* dưới dạng một plasmit lớn được gọi là "bacmit." Xem tài liệu Hill-Perkins và Possee, *J. Gen. Virol.* 71:971-976, 1990; Bonning *et al.*, *J. Gen. Virol.* 75:1551-1556, 1994; và Chazenbalk và Rapoport, *J. Biol. Chem.* 270:1543-1549, 1995. Ngoài ra, các vectơ chuyển có thể bao gồm thể dung hợp trong khung với ADN mã hóa polypeptit kéo dài hoặc đuôi ái lực như được mô tả trên đây. Bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, vectơ chuyển chứa trình tự ADN mã hóa protein được biến nạp vào các tế bào chủ *E. coli*, và các tế bào chủ này được sàng lọc bacmit chứa gen lacZ gián đoạn dấu hiệu của baculovirut tái tổ hợp. ADN bacmit chứa bộ gen của baculovirut tái tổ hợp được phân lập, bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, và được sử dụng để chuyển nhiễm các tế bào *Spodoptera frugiperda*, như các tế bào Sf9. Virut tái tổ hợp biểu hiện protein hoặc

phân tử quan tâm sau đó được tạo ra. Các chủng virut tái tổ hợp gốc được tạo ra bằng các phương pháp thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Để tổng hợp protein, virut tái tổ hợp được sử dụng để gây nhiễm tế bào chủ, thường là dòng tế bào thu được từ sâu xanh mùa thu, *Spodoptera frugiperda* (*ví dụ*, các tế bào Sf9 hoặc Sf21) hoặc *Trichoplusia ni* (*ví dụ*, các tế bào HIGH FIVE; Invitrogen, Carlsbad, CA). Nói chung xem tài liệu Glick và Pasternak, *Molecular Biotechnology, Principles & Applications of Recombinant ADN* (ASM Press, Washington, D.C., 1994). Cũng xem Patent Mỹ số 5,300,435. Môi trường không chứa huyết thanh được sử dụng để phát triển và duy trì tế bào. Các chế phẩm môi trường thích hợp là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể thu được từ các nhà cung cấp trên thị trường. Các tế bào được phát triển từ mật độ cấy gần 2-5 x 10^5 tế bào đến mật độ 1-2 x 10^6 tế bào, ở thời điểm này virut tái tổ hợp gốc được bổ sung ở mức bội nhiễm (multiplicity of infection-MOI) nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10, phổ biến hơn là gần 3. Các quy trình sử dụng thường được mô tả trong các sổ tay phòng thí nghiệm có thể sử dụng được (*xem, ví dụ*, King và Possee, *trên đây*; O'Reilly *et al.*, *trên đây*; Richardson, *trên đây*).

Các tế bào nấm, kể cả tế bào nấm men, cũng có thể được sử dụng trong sáng chế. Các loài nấm men về điểm này bao gồm, ví dụ, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris*, và *Pichia methanolica*. Các phương pháp biến nạp ADN ngoại sinh vào tế bào *S. cerevisiae* và tạo ra các polypeptit tái tổ hợp từ đó được mô tả bởi, ví dụ, Kawasaki, Patent Mỹ số 4,599,311; Kawasaki *et al.*, Patent Mỹ số 4,931,373; Brake, Patent Mỹ số 4,870,008; Welch *et al.*, Patent Mỹ số 5,037,743; và Murray *et al.*, Patent Mỹ số 4,845,075. Các tế bào biến nạp được chọn dựa vào kiểu hình được quyết định bởi chỉ thị chọn lọc, khả năng kháng dược chất nói chung hoặc khả năng phát triển khi không có mặt chất dinh dưỡng cụ thể (*ví dụ*, leuxin). Hệ vectơ được lấy làm ví dụ để sử dụng trong *Saccharomyces cerevisiae* là hệ vectơ *POT1* được mô tả bởi Kawasaki *et al.* (Patent Mỹ số 4,931,373), hệ này cho phép các tế bào biến nạp được chọn lọc nhờ khả năng phát triển trong môi trường chứa glucoza. Các trình tự khởi đầu và các trình tự kết thúc thích hợp để sử dụng trong nấm men bao gồm các trình tự thu được từ gen mã hóa enzym phân hủy đường (*xem, ví dụ*, Kawasaki, Patent Mỹ số 4,599,311; Kingsman *et al.*, Patent Mỹ số 4,615,974; và Bitter, Patent Mỹ số 4,977,092) và gen của rượu dehydrogenaza. Cũng xem Patent Mỹ số 4,990,446; 5,063,154; 5,139,936; và 4,661,454. Các hệ biến nạp dùng

cho các nấm men khác, bao gồm *Hansenula polymorpha, Schizosaccharomyces pombe, Kluyveromyces lactis, Kluyveromyces fragilis, Ustilago maydis, Pichia pastoris, Pichia methanolica, Pichia guillermondii*, và *Candida maltosa* là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. *Xem tài liệu, ví dụ*, Gleeson *et al.*, *J. Gen. Microbiol.* 132:3459-3465, 1986; Cregg, Patent Mỹ số 4,882,279; và Raymond *et al.*, *Yeast* 14:11-23, 1998. Các tế bào *Aspergillus* có thể được sử dụng theo phương pháp của McKnight *et al.*, Patent Mỹ số 4,935,349. Phương pháp biến nạp *Acremonium chrysogenum* được mô tả bởi Sumino *et al.*, Patent Mỹ số 5,162,228. Các phương pháp biến nạp Neurospora được mô tả bởi Lambowitz, Patent Mỹ số 4,486,533. Việc tổng hợp các protein tái tổ hợp trong *Pichia methanolica* được mô tả trong patent Mỹ số 5,716,808; 5,736,383; 5,854,039; và 5,888,768.

Các tế bào chủ chưa có nhân điển hình, bao gồm các chủng vi khuẩn *Escherichia coli*, *Bacillus*, và các chi khác cũng là các tế bào chủ hữu dụng trong sáng chế. Các kỹ thuật biến nạp các tế bào chủ này và biểu hiện các trình tự ADN ngoại lai được tách dòng trong đó là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (*xem tài liệu, ví dụ*, Sambrook và Russell, *trên đây*). Khi biểu hiện protein tái tổ hợp trong tế bào vi khuẩn như *E. coli*, protein này có thể được giữ trong tế bào chất, thường ở dạng hạt không tan, hoặc có thể được định hướng đến khoang chất bào nhờ trình tự tiết của vi khuẩn. Trong trường hợp trước, các tế bào được phân giải, và các hạt được thu hồi và được làm biến tính bằng cách sử dụng, ví dụ, guanidin isothioxyanat hoặc ure. Sau đó protein biến tính có thể được gập cuộn lại và được dime hóa bằng cách hòa tan chất gây biến tính, như bằng cách thẩm tách qua dung dịch ure và hỗn hợp của glutathion khử và oxy hóa, sau đó thẩm tách qua dung dịch nước muối được đệm. Theo cách khác, protein có thể được thu hồi từ tế bào chất ở dạng hòa tan và được phân lập mà không sử dụng chất gây biến tính. Protein được thu hồi từ tế bào ở dạng dịch chiết chứa nước trong, ví dụ, dung dịch nước muối được đệm phosphat. Để bắt giữ protein quan tâm, dịch chiết được sử dụng trực tiếp vào môi trường sắc ký, như kháng thể được cố định hoặc cột heparin-Sepharoza. Các protein tiết có thể được thu hồi từ khoang chu chất ở dạng hòa tan và dạng có chức năng bằng cách phá vỡ tế bào (bằng cách, ví dụ, gây sóng âm hoặc sốc thẩm thấu) để giải phóng các chất có trong khoang chu chất và thu hồi protein, nhờ đó ngăn ngừa nhu cầu gây biến tính và gấp cuộn lại. Các kháng thể, bao gồm các kháng thể chuỗi đơn, có thể được tạo ra trong các tế bào chủ vi khuẩn theo các phương pháp đã biết. *Xem tài liệu, ví dụ*, Bird *et al.*, *Science*

242:423-426, 1988; Huston *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883, 1988; và Pantoliano *et al.*, *Biochem.* 30:10117-10125, 1991.

Các tế bào đã biến nạp hoặc chuyển nhiễm được nuôi cấy theo các quy trình thông thường trong môi trường nuôi cấy chứa các chất dinh dưỡng và các thành phần khác cần cho sự phát triển các tế bào chủ đã chọn. Nhiều môi trường thích hợp, bao gồm môi trường xác định và môi trường phức hợp, là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và thường chứa nguồn cacbon, nguồn nitơ, axit amin thiết yếu, vitamin và các chất khoáng. Môi trường cũng có thể chứa các thành phần như các yếu tố tăng trưởng hoặc huyết thanh, nếu cần. Môi trường phát triển sẽ thường chọn lọc các tế bào chứa ADN được bổ sung ngoại sinh bằng cách, ví dụ, chọn lọc dược chất hoặc thiếu hụt chất dinh dưỡng thiết yếu mà được bổ sung bằng chất chỉ thị chọn lọc được mang trên vectơ biểu hiện hoặc được đồng chuyển nhiễm vào tế bào chủ.

Các protein gắn kết với CD3 có thể được tinh chế bằng các phương pháp tinh chế protein thông thường, thường bằng tổ hợp các kỹ thuật sắc ký. Nói chung xem tài liệu *Affinity Chromatography: Principles & Methods* (Pharmacia LKB Biotechnology, Uppsala, Sweden, 1988); Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice* (Springer-Verlag, New York 1994). Protein chứa vùng Fc của globulin miễn dịch có thể được tinh chế bằng sắc ký ái lực trên protein A hoặc protein G đã cố định. Các bước tinh chế khác, như lọc gel, có thể được sử dụng để thu được mức tinh chế mong muốn hoặc để tạo ra sự khử muối, trao đổi đệm, và tương tự.

Các phân tử gắn kết với CD3 được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị đối tượng (ví dụ, động vật linh trưởng là người và động vật linh trưởng không phải người) hoặc để sản xuất thuốc để điều trị đối tượng. Nói chung, các phương pháp này bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng protein gắn kết với CD3 như được mô tả ở đây.

Các phân tử gắn kết với CD3 được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị đối tượng (ví dụ, động vật linh trưởng là người hoặc động vật linh trưởng không phải người) hoặc để sản xuất thuốc để điều trị đối tượng. Nói chung, phương pháp này bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng protein gắn kết với CD3 như được mô tả ở đây. Theo một vài phương án, protein gắn kết với CD3 có ít nhất một chức năng hiệu ứng được chọn từ tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC)

và tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC), sao cho protein gắn kết với CD3 bao gồm ADCC và/hoặc CDC chống lại các tế bào biểu hiện CD3 ở đối tượng.

Theo một vài khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị đối tượng bị rối loạn được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức CD3. Trong trường hợp này, polypeptit gắn kết với CD3 đặc hiệu đơn được dùng cho bệnh nhân bị bệnh tự miễn (ví dụ, bệnh viêm khớp dạng thấp). Ở các dạng biến đổi nhất định, protein gắn kết với CD3 được đề cập ở đây có thể được sử dụng để điều biến chức năng và sự chết của tế bào T, nhờ đó có khả năng điều trị bệnh qua trung gian tế bào T, bao gồm bệnh viêm và bệnh tự miễn trong đó các tế bào T là các yếu tố đóng góp chủ yếu. Do một số protein gắn kết với CD3 theo sáng chế không hoạt hóa tế bào T và/hoặc không gây ra sự giải phóng xytokin, nên chúng có ưu điểm hơn so với các phân tử khác trực tiếp chống lại phức hợp TCR (ví dụ, kháng thể kháng CD3) để không có hoặc có các tác dụng phụ giảm như hội chứng giải phóng xytokin và tính độc cấp tính. Trong trường hợp khác, polypeptit gắn kết với CD3 được sử dụng cho đối tượng đã từng trải qua sự cấy ghép cơ quan.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị rối loạn được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức kháng nguyên khối u, như ung thư. Ví dụ về kháng nguyên khối u mà có thể được nhận diện bởi các protein gắn kết với CD3 đặc hiệu kép bao gồm PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, kháng nguyên glycoprotein A33 (gpA33) và CEA. Nói chung, các phương pháp như vậy bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị protein gắn kết với CD3 chứa vùng chức năng gắn kết thứ hai gắn kết với kháng nguyên khối u như được mô tả ở đây. Theo một vài phương án, protein gắn kết với CD3 gây ra tính gây độc tế bào của tế bào T được định hướng lại (RTCC) chống lại các tế bào biểu hiện kháng nguyên khối u ở đối tượng. Các bệnh ung thư được lấy làm ví dụ có thể điều trị theo sáng chế bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, u melanin, bệnh ung thư vú (ví dụ, bệnh ung thư vú bộ ba âm tính), bệnh ung thư tuyến thượng thận, u lympho tế bào vỏ não, bệnh bạch cầu cấp tính thể lympho, bệnh bạch cầu mạn tính thể lympho, u lympho không Hodgkin, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (acute myeloid leukemia-

AML), bệnh bạch cầu lympho B, u nhánh tế bào đơn nhân tủy xương bùng nổ (blastic plasmocytoid dendritic neoplasm - BPDCN), và bệnh bạch cầu tế bào tóc.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư hoặc rối loạn tự miễn bao gồm cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị của chế phẩm hoặc các polypeptit gắn kết với CD3 được mô tả ở đây.

Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh nhân bị bệnh ung thư, bao gồm cho bệnh nhân sử dụng polypeptit gắn kết với CD3 chứa vùng chức năng gắn kết với CD3 mà gắn kết đặc hiệu với CD3 của người và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch; trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch bao gồm trình tự axit amin mà (a) ít nhất khoảng 93% đồng nhất, ít nhất khoảng 95% đồng nhất, ít nhất khoảng 97% đồng nhất, ít nhất khoảng 98% đồng nhất hoặc ít nhất khoảng 99% đồng nhất so với trình tự axit amin trong SEQ ID NO:88; hoặc (b) ít nhất khoảng 94% đồng nhất, ít nhất khoảng 95% đồng nhất, ít nhất khoảng 97% đồng nhất, ít nhất khoảng 98% đồng nhất hoặc ít nhất khoảng 99% đồng nhất so với trình tự axit amin trong SEQ ID NO:89; và trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch bao gồm trình tự axit amin mà ít nhất khoảng 82% đồng nhất, ít nhất khoảng 85% đồng nhất, ít nhất khoảng 87% đồng nhất, ít nhất khoảng 90% đồng nhất, ít nhất khoảng 92% đồng nhất, ít nhất khoảng 95% đồng nhất, ít nhất khoảng 97% đồng nhất, ít nhất khoảng 98% đồng nhất hoặc ít nhất khoảng 99% đồng nhất so với trình tự axit amin trong SEQ ID NO:86.

Theo một vài phương án, đối với các phương pháp điều trị và sử dụng được mô tả ở đây, protein gắn kết với CD3 được phân phối theo cách phù hợp với các phương pháp thông thường có liên quan đến việc quản lý bệnh hoặc rối loạn mà cần được điều trị. Theo sáng chế, lượng hữu hiệu để điều trị của protein gắn kết với CD3 được sử dụng cho đối tượng cần điều trị trong một khoảng thời gian và trong các điều kiện đủ để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn.

Các đối tượng để sử dụng các protein gắn kết với CD3 như được mô tả ở đây bao gồm các bệnh nhân có nguy cơ cao phát triển rối loạn cụ thể cũng như là các bệnh nhân có biểu hiện rối loạn này. Thông thường, đối tượng được chẩn đoán là mắc rối loạn cần được điều trị. Hơn nữa, các đối tượng được kiểm tra trong suốt quá trình điều trị khi có bất kỳ sự thay đổi nào về rối loạn (*ví dụ*, tăng hoặc giảm các triệu chứng lâm sàng của rối

loạn). Cũng, theo một vài khía cạnh thay đổi, đối tượng không mắc rối loạn khác cần được điều trị mà có liên quan đến các tế bào biểu hiện CD3 đích.

Trong các ứng dụng phòng bệnh, dược phẩm hoặc thuốc được sử dụng cho bệnh nhân dễ mắc, hoặc mặt khác có nguy cơ mắc, rối loạn cụ thể với lượng đủ để loại bỏ hoặc làm giảm nguy cơ hoặc làm chậm sự khởi phát rối loạn. Trong các ứng dụng điều trị, chế phẩm hoặc thuốc được sử dụng cho bệnh nhân nghi ngờ mắc, hoặc đã từng mắc rối loạn này với lượng đủ để chữa trị, hoặc ít nhất là một phần kìm hãm, các triệu chứng của rối loạn và các biến chứng của nó. Lượng đủ để thực hiện phương pháp này được dùng để chỉ liều hoặc lượng hữu hiệu để điều trị. Ở cả các phác đồ phòng và điều trị bệnh, các chất thường được sử dụng trong một vài liều cho đến khi đạt được đáp ứng phù hợp. Thông thường, đáp ứng này được kiểm soát và các liều lặp lại được dùng nếu đáp ứng mong muốn bắt đầu mất dần.

Để xác định các bệnh nhân cần điều trị theo các phương pháp của sáng chế, các phương pháp sàng lọc chấp nhận được có thể được sử dụng để xác định các yếu tố nguy cơ có liên quan đến các rối loạn cụ thể hoặc để xác định tình trạng của rối loạn hiện có ở đối tượng. Các phương pháp như vậy có thể bao gồm, ví dụ, xác định liệu đối tượng có quan hệ họ hàng với người đã được chẩn đoán rối loạn cụ thể. Các phương pháp sàng lọc cũng có thể bao gồm, ví dụ, xét nghiệm chẩn đoán thông thường để xác định tình trạng gia đình của một rối loạn cụ thể được biết đến là có yếu tố di truyền. Ví dụ, các bệnh ung thư khác cũng được biết đến là có các yếu tố di truyền nhất định. Các yếu tố di truyền của các bệnh ung thư bao gồm, ví dụ, các đột biến ở nhiều gen mà sẽ làm biến đổi (*ví dụ*, Ras, Raf, EGFR, cMet, và các gen khác), sự có mặt hoặc không có mặt của HLA nhất định và các phân tử thụ thể ức chế tế bào giết (KIR), hoặc các cơ chế mà qua đó các tế bào ung thư có thể điều biến sự ức chế miễn dịch của các tế bào như tế bào NK và tế bào T, một cách trực tiếp hoặc gián tiếp (*xem tài liệu, ví dụ*, Ljunggren và Malmberg, *Nature Rev. Immunol.* 7:329-339, 2007; Boyton và Altmann, *Clin. Exp. Immunol.* 149:1-8, 2007). Hướng tới mục tiêu này, các mẫu dò nucleotit có thể thường được sử dụng để xác định các cá thể mang các chỉ thị di truyền có liên quan đến rối loạn cụ thể quan tâm. Ngoài ra, nhiều phương pháp miễn dịch là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hữu dụng để xác định các chỉ thị đối với các rối loạn cụ thể. Ví dụ, các phương pháp thử nghiệm miễn dịch ELISA khác nhau là có thể sử dụng và đã biết rõ trong lĩnh vực này sử dụng các mẫu dò

kháng thể đơn dòng để phát hiện các kháng nguyên có liên quan đến các khối u cụ thể. Việc sàng lọc có thể được thực hiện dựa vào triệu chứng học của bệnh nhân, các yếu tố tuổi, các yếu tố nguy cơ có liên quan, v.v.. Các phương pháp này cho phép thầy thuốc chọn ra được các bệnh nhân cần sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây để điều trị. Theo các phương pháp này, các tế bào biểu hiện kháng nguyên khối u, bệnh lý đích có thể được tiến hành như một chương trình điều trị độc lập hoặc như một phác đồ điều trị tiếp theo, bổ trợ, hoặc phối hợp với các phác đồ điều trị khác.

Để sử dụng, protein gắn kết với CD3 có thể được bào chế ở dạng dược phẩm. Dược phẩm có thể chứa: (i) polypeptit gắn kết với CD3; và (ii) chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng. Dược phẩm chứa protein gắn kết với CD3 có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết để bào chế các dược phẩm hữu dụng, nhờ đó phân tử điều trị được kết hợp với chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng. Chất mang được gọi là "chất mang dược dụng" nếu việc sử dụng nó được dung nạp bởi bệnh nhân sử dụng. Dung dịch nước muối được đệm phosphat vô trùng là một ví dụ về chất mang dược dụng. Các chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược thích hợp khác là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. (*Xem tài liệu, ví dụ*, Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company, 19th ed. 1995).) Các chế phẩm có thể còn chứa một hoặc nhiều tá dược, chất bảo quản, chất hòa tan, chất đệm, albumin để ngăn ngừa sự mất protein trên bề mặt lọ, *v.v.*.

Dược phẩm có thể được bào chế ở dạng liều được chọn từ nhóm bao gồm: dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng, dạng liều đơn vị dùng trong tĩnh mạch, dạng liều đơn vị dùng trong mũi, dạng liều đơn vị dùng làm thuốc đạn, dạng liều đơn vị dùng trong da, dạng liều đơn vị dùng trong cơ, dạng liều đơn vị dùng trong màng bụng, dạng liều đơn vị dùng dưới da, dạng liều đơn vị dùng trên màng cứng, dạng liều đơn vị dùng dưới lưỡi, và dạng liều đơn vị dùng trong não. Dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng có thể được chọn từ nhóm bao gồm: viên nén, viên tròn, thuốc hạt, viên nang, bột, viên ngậm, cốm, dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, siro, cồn ngọt, chế phẩm giải phóng kéo dài, thuốc khí dung, và thuốc xịt.

Dược phẩm chứa protein gắn kết với CD3 điều trị có thể được sử dụng cho đối tượng với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo các phương pháp theo sáng chế, protein gắn kết với CD3 có thể được sử dụng cho đối tượng bằng nhiều đường khác nhau, bao gồm,

ví dụ, bằng cách dùng trong cơ, dùng dưới da, dùng trong tĩnh mạch, dùng trong tai, dùng trong khớp, dùng ngoài đường tiêu hóa, dùng trong mũi, dùng trong phổi, dùng qua da, dùng trong màng phổi, dùng trong nội tủy mạc, và dùng qua đường miệng. Đối với các mục đích phòng ngừa và điều trị, chất đối kháng có thể được sử dụng cho đối tượng trong một lần phân phối liều dùng một lần, thông qua việc phân phối liên tục (*ví dụ*, phân phối qua da liên tục) trong một khoảng thời gian kéo dài, hoặc trong một quy trình dùng lặp lại (*ví dụ*, hàng giờ, hàng ngày, hàng tuần hoặc hàng tháng).

Việc xác định liều hữu hiệu trong trường hợp này thường được dựa trên các nghiên cứu trên mô hình động vật, sau đó là các thử nghiệm lâm sàng trên người và được định hướng bởi việc xác định các liều hữu hiệu và các quy trình sử dụng mà làm giảm đáng kể sự biểu hiện hoặc mức độ nghiêm trọng của rối loạn ở các đối tượng mô hình. Các liều hữu hiệu của chế phẩm theo sáng chế khác nhau tùy thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm cách dùng, vị trí đích, tình trạng thể chất của bệnh nhân, bệnh nhân là người hay động vật, các thuốc khác đã sử dụng, điều trị là dự phòng hay chữa bệnh, cũng như là hoạt tính cụ thể của chính chế phẩm và khả năng tạo ra đáp ứng mong muốn ở cá thể. Thông thường, bệnh nhân là người, nhưng ở một vài bệnh, bệnh nhân có thể là động vật có vú không phải người. Thông thường, các phác đồ dùng liều được điều chỉnh để thu được đáp ứng điều trị tối ưu, *tức là*, để tối ưu hóa độ an toàn và hiệu quả. Do đó, lượng hữu hiệu để điều trị cũng là lượng trong đó các tác dụng có lợi có nhiều tác dụng hơn so với các tác dụng phụ không mong muốn khi sử dụng protein gắn kết với CD3 như được mô tả ở đây. Để sử dụng protein gắn kết với CD3, liều dùng có thể nằm trong khoảng từ 0,1µg đến 100mg/kg hoặc từ 1µg/kg đến khoảng 50mg/kg, và thông thường hơn là nằm trong khoảng từ 10µg đến 5mg/kg thể trọng của đối tượng. Theo các phương án cụ thể hơn, lượng hữu hiệu của chất này là nằm trong khoảng từ 1µg/kg đến khoảng 20mg/kg, nằm trong khoảng từ khoảng 10µg/kg đến khoảng 10mg/kg, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 0,1mg/kg đến khoảng 5mg/kg. Các liều nằm trong khoảng này có thể đạt được bằng cách sử dụng một hoặc nhiều lần dùng, bao gồm, *ví dụ*, nhiều lần sử dụng mỗi ngày hay dùng hàng ngày, hàng tuần, hai tuần một lần, hoặc dùng hàng tháng. Ví dụ, theo các khía cạnh biến đổi nhất định, phác đồ bao gồm sử dụng lần đầu sau đó sử dụng nhiều lần, tiếp theo cách nhau hàng tuần hoặc hai tuần. Phác đồ khác bao gồm sử dụng lần đầu sau đó sử dụng nhiều lần, tiếp theo cách nhau hàng tháng hoặc hai tháng. Theo cách khác, các

lần sử dụng này có thể là trên cơ sở sử dụng không đều như được chỉ định bởi việc kiểm tra các triệu chứng lâm sàng của rối loạn.

Liều dược phẩm có thể khác nhau theo quyết định của thầy thuốc để duy trì nồng độ mong muốn ở vị trí đích. Ví dụ, nếu chọn cách phân phối qua đường trong tĩnh mạch, thì nồng độ khu trú của chất trong máu ở mô đích có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến 50 nanomol chế phẩm mỗi lit, đôi khi nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 nanomol mỗi lit và 10, 15, hoặc 25 nanomol mỗi lit tùy thuộc vào tình trạng của đối tượng và đáp ứng đo được tạo ra. Nồng độ cao hoặc thấp hơn có thể được chọn dựa vào cách thức phân phối, *ví dụ*, phân phối qua biểu bì so với phân phối đến bề mặt niêm mạc. Liều cũng nên được điều chỉnh dựa vào tốc độ giải phóng của chế phẩm được sử dụng, *ví dụ*, thuốc xịt mũi so với thuốc bột, thuốc hạt tiêm được hoặc dùng qua đường miệng giải phóng kéo dài, các chế phẩm dùng qua da, *v.v.*. Để đạt được mức nồng độ trong huyết thanh tương tự, ví dụ, các hạt giải phóng chậm với tỷ lệ giải phóng bằng 5 nanomol (trong các điều kiện chuẩn) sẽ được sử dụng hai lần so với liều các hạt với tốc độ giải phóng bằng 10 nanomol.

Chất điều trị kháng CD3 (ví dụ, protein gắn kết với CD3) cũng có thể được sử dụng ở liều hằng ngày với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến khoảng 10 miligam (mg) mỗi kilogam (mpk) thể trọng, tốt hơn là được sử dụng ở liều đơn hàng ngày hoặc ở các liều chia khoảng hai đến sáu lần một ngày. Để sử dụng cho bệnh nhân là người trưởng thành, lượng hữu hiệu để điều trị có thể được sử dụng với các liều nằm trong khoảng từ 0,2mg đến 800mg mỗi liều, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở 0,2mg mỗi liều, 0,5mg mỗi liều, 1mg mỗi liều, 5mg mỗi liều, 10mg mỗi liều, 25mg mỗi liều, 100mg mỗi liều, 200mg mỗi liều, và 400mg mỗi liều, và nhiều liều, thông thường các liều hằng hàng liên tiếp có thể được sử dụng trong thời gian điều trị. Chất điều trị kháng CD3 có thể được sử dụng ở các thời điểm khác nhau trong ngày. Theo một phương án, liều điều trị tối ưu có thể được sử dụng vào buổi tối. Theo một phương án khác, liều điều trị tối ưu có thể được sử dụng vào buổi sáng. Do đó, theo một phương án tổng liều hàng ngày của chất điều trị kháng CD3 có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1mg đến khoảng 2g, và thường nằm trong khoảng từ khoảng 100mg đến khoảng 1,5g, và thông thường nhất nằm trong khoảng từ khoảng 200mg đến khoảng 1200mg. Trong trường hợp một người trưởng thành có cân nặng 70kg tiêu biểu, tổng liều hàng ngày của chất điều trị kháng

CD3 có thể nằm trong khoảng từ khoảng 2mg đến khoảng 1200mg và sẽ thường nằm trong khoảng từ khoảng 0,2mg đến khoảng 800mg như nêu trên.

Đối với việc điều trị các khối u rắn cụ thể, quy trình đánh giá điểm cuối và hoạt tính kháng khối u là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong khi mỗi quy trình có thể có các cách đánh giá đáp ứng khối u khác nhau, thì tiêu chí RECIST (tiêu chí đánh giá đáp ứng ở các khối u rắn) thường được coi là các chỉ dẫn được khuyến cáo để đánh giá đáp ứng khối u bởi viện ung thư quốc gia (*xem tài liệu,* Therasse *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.* 92:205-216, 2000). Theo tiêu chí RECIST đáp ứng khối u có nghĩa là việc làm giảm hoặc làm mất toàn bộ các tổn thương có thể đánh giá được hoặc các bệnh di căn. Bệnh thường được coi là có thể đánh giá được nếu bệnh này bao gồm các tổn thương mà có thể đo được một cách chính xác ở ít nhất một kích thước là ≥ 20mm bằng các kỹ thuật thông thường hoặc ≥ 10mm bằng kỹ thuật chụp cắt lớp xoắn ốc (spiral CT scan) với các mép được xác định rõ ràng bằng hình ảnh y khoa hoặc tia X, chụp cắt lớp vi tính theo trục ngang (CT), chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging-MRI), hoặc xét nghiệm lâm sàng (nếu tổn thương là tổn thương trên bề mặt). Bệnh không thể đánh giá được có nghĩa là bệnh bao gồm các tổn thương có kích thước < 20mm bằng các kỹ thuật thông thường hoặc có kích thước < 10mm bằng kỹ thuật chụp CT xoắn ốc, và các tổn thương thực sự không đánh giá được (quá nhỏ để có thể đo được một cách chính xác). Bệnh không thể đánh giá được bao gồm tràn dịch màng phổi, sưng cổ trướng, và bệnh được dẫn chứng bằng dấu hiệu gián tiếp.

Tiêu chí để đánh giá tình trạng khách quan là cần thiết cho các quy trình đánh giá đáp ứng với khối u rắn. Tiêu chí tiêu biểu bao gồm các tiêu chí sau: (1) Đáp ứng đầy đủ (Complete Response-CR), được hiểu là sự mất hoàn toàn bệnh có thể đánh giá được; không có tổn thương mới; không có triệu chứng có liên quan đến bệnh; không có bằng chứng cho thấy bệnh không thể đánh giá được; (2) đáp ứng một phần (Partial Response-PR) được hiểu là giảm 30% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích (3) bệnh tiến triển (Progressive Disease-PD), được hiểu là tăng 20% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích hoặc xuất hiện thêm tổn thương mới; (4) Đáp ứng ổn định hoặc không có đáp ứng, được hiểu là không phải là CR, PR, hoặc bệnh tiến triển. (xem tài liệu của Therasse *et al.*, trên đây).

Các kết luận khác mà chấp nhận được trong lĩnh vực ung thư học bao gồm thời gian sống còn toàn bộ (overall survival-OS), thời gian sống không mang bệnh (disease-free survival-DFS), tỷ lệ đáp ứng khách quan (objective response rate-ORR), thời gian tiến triển (time to progression-TTP), và thời gian gống sót không tiến triển bệnh (progression-free survival-PFS) (xem tài liệu *Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*, April 2005, Center for Drug Evaluation and Research, FDA, Rockville, MD.)

Dược phẩm có thể được cung cấp ở dạng kit bao gồm đồ chứa chứa dược phẩm như được mô tả ở đây. Dược phẩm có thể được cung cấp, ví dụ, ở dạng dung dịch tiêm cho một hoặc nhiều liều, hoặc ở dạng bột vô trùng sẽ được hoàn nguyên trước khi tiêm. Theo cách khác, kit này có thể bao gồm môi trường phân tán bột khô, bộ tạo khí dung lỏng, hoặc bộ khí dung để sử dụng dược phẩm. Kit này có thể còn bao gồm thông tin về các chỉ định và cách dùng dược phẩm.

Sáng chế còn được mô tả rõ hơn bằng các ví dụ dưới đây, các ví dụ này chỉ được dự định là ví dụ thực hiện sáng chế và không làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Tạo ra các phân tử gắn kết với CD3 ổn định

Để cải thiện độ ổn định nhiệt của phân tử gắn kết với CD3 DRA222, một biến thể đã thao tác di truyền của kháng thể được làm tương thích với người Cris7, các vùng chức năng biến đổi của Cris7 được làm tương thích với người lại bằng cách sử dụng các trình tự khung dòng mầm khác của người. Vùng chức năng biến đổi chuỗi nặng DRA222 là SEQ ID NO:87, và vùng chức năng biến đổi chuỗi nhẹ DRA222 là SEQ ID NO:90. Fc DRA222 đôi khi được gọi là TSC311 hoặc TSC312 (trình tự axit amin là SEQ ID NO:2; trình tự axit nucleic là SEQ ID NO:1). Xem tài liệu, Reinherz, E. L. et al. (eds.), Leukocyte typing II., Springer Verlag, New York, (1986) để biết thêm về kháng thể gốc Cris7. Các thay đổi khác cũng được tiến hành nhằm cải thiện ái lực và độ ổn định nhiệt.

Các phương pháp

Các phương pháp dưới đây được sử dụng để thu được các kết quả được thể hiện trong ví dụ này:

Phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (Differential Scanning Calorimetry-DSC). Biểu đồ nhiệt của các protein tái tổ hợp được tinh chế bằng các kỹ thuật tinh chế chuẩn được tạo ra trên thiết bị GE VP-Capillary DSC được trang bị bộ lấy mẫu tự động. Gần 550µL mỗi mẫu (thường là 0,5mg/mL) trong PBS được tiêm vào ống mao dẫn mẫu, sử dụng PBS làm đối chứng trong ống mao dẫn thứ hai. Phân tích được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 130°C, với tốc độ gia nhiệt là 1°C mỗi phút. Sự hồi tiếp được để thấp, và thời gian lấy mẫu bằng 8ms được sử dụng. Phân tích số liệu được tiến hành bằng cách sử dụng thông số gốc. Biểu đồ nhiệt của mẫu được hiệu chỉnh nhiệt dung của dung dịch đệm bằng cách trừ đi số liệu quét dung dịch đệm/dung dịch đệm trước đó sử dụng chất dẫn chế phẩm, và được chuẩn hóa dựa trên nồng độ mẫu và mức cơ sở đã hiệu chỉnh.

Phép đo hàm lượng flo bằng tia quét vi phân (Differential Scanning Fluorimetry-DSF). Ở dạng đầu vào cao, các biểu đồ nhiệt của các protein tái tổ hợp được tinh chế bằng các kỹ thuật tinh chế chuẩn cũng được tạo ra bằng thử nghiệm DSF được chạy trên máy PCR thời gian thực (Bio-Rad iCycler iQ5). Gần 40µL của mỗi mẫu có nồng độ bằng 0,8mg/mL trong dung dịch đệm PBS được trộn với 5µL thuốc nhuộm cam SYPRO đã pha loãng trước (Catalogue # S-6650, Life Technologies). Việc ghi lại đường cong nóng chảy được thiết lập với độ dốc nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 90°C, 0,2°C mỗi bước. Các tín hiệu huỳnh quang được thu gom nhờ bộ lọc thuốc nhuộm huỳnh quang đỏ Texas, là bộc lọc kích thích 575/30X và bộ lọc phát bước sóng 620/30M. Số liệu về mật độ huỳnh quang thu được được chuyển sang phần mềm phân tích số liệu Prism 6 (GraphPad Software, Inc.). Giá trị nhiệt protein Tm được tính toán là nhiệt độ tại đó các dẫn xuất thứ hai có cường độ huỳnh quang theo nhiệt độ –d(RUF)/dT2=0.

Phân tích tế bào theo dòng chảy trên tế bào T Jurkat của người. Các nghiên cứu gắn kết được tiến hành bằng các quy trình nhuộm dựa trên việc phân tích tế bào theo dòng chảy chuẩn sử dụng dòng tế bào T Jurkat $CD3^+$. Toàn bộ các lần rửa và đánh dấu được tiến hành trên các đĩa có 96 lỗ đáy chữ U trong dung dịch đệm nước muối với 3% BSA và 2mM EDTA. Các tế bào Jurkat được cấy ở mật độ tế bào bằng 200.000 tế bào mỗi lỗ và được ủ với các phân tử thử nghiệm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1nM đến 200nM trong 50µL thể tích/lỗ, trong 30 phút trên đá. Các tế bào được rửa ba lần sau đó được ủ thêm 30 phút nữa trên đá với kháng thể đa dòng thứ cấp phản ứng chéo ở mức tối thiểu được đánh dấu huỳnh quang, IgG dê kháng người $F(ab')^2$, (Jackson

ImmunoResearch Laboratories) và thuốc nhuộm sống 7-AAD. Sau đó các tế bào được rửa hai lần, và các mẫu thu được trong thiết bị phân tích tế bào theo dòng chảy BD LSRII. Các tệp mẫu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo; cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của quần thể tế bào Jurkat sống trong mỗi lỗ được tính toàn sau khi chọn ra các tế bào sống (phân tán phía trước so với phân tán bên, sau đó các tế bào 7-AAD$^-$).

Lập mô hình về tính tương đồng, phân tích xu hướng kết tụ trong không gian. Các mô hình về tính tương đồng được xây dựng bằng phần mềm Accelrys Discovery Studio 4.0 cho các vùng chức năng biến đổi sử dụng các giao thức trình tự kháng thể chú thích, các khuôn mẫu khung xác định, khung kháng thể mô hình, và vòng kháng thể mô hình. Phân tích xu hướng kết tụ trong không gian cũng được tiến hành bằng phần mềm Accelrys Discovery Studio 4.0 nhờ quy trình cho điểm mức kết tụ dự tính.

Các thử nghiệm giải phóng crom với tế bào T của người. Các dòng tế bào khối u dương tính đích (các dòng tế bào MDA-MB-231, Kasumi-2, C4-2B và Ramos) đều được nuôi cấy theo quy trình được đề xuất. Các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) được phân lập từ máu người bằng cách sử dụng gradient Ficoll chuẩn. Các tế bào phân lập được rửa trong dung dịch đệm nước muối. Các tế bào T còn được phân lập bằng cách sử dụng kit phân lập toàn bộ tế bào T Pan (số catalô 130-096-535, Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Đức) bằng cách sử dụng quy trình của nhà sản xuất. Các tế bào T phân lập được phân ước và được bảo quản trong thời gian dài trong nitơ lỏng. Các tế bào T đã chuẩn bị trước được rã đông một ngày trước khi thử nghiệm trong môi trường RPMI ấm với 10% huyết thanh người. Trong thử nghiệm này, nồng độ các của phân tử đặc hiệu kép với nồng độ cuối nằm trong khoảng từ 200pM đến 0,01pM được bổ sung vào các tế bào T đã chuẩn bị trước (gần 100.000 tế bào mỗi lỗ). Đối chứng phân giải hoàn toàn được tạo ra bằng cách bao gồm 0,04% NP-40 làm chất xử lý.

Gần $2,5\times10^6$ tế bào đích được xử lý bằng 0,125mCi ^{51}Cr và được ủ trong 90 phút ở nhiệt độ 37°C, trong tủ ủ được làm ẩm 5% CO_2. Sau khi ủ, các tế bào được rửa 4 lần bằng môi trường thử nghiệm pha loãng (RPMI với 1% huyết thanh người) và được tái huyền phù trong 12,5mL môi trường thử nghiệm đầy đủ (RPMI với 10% huyết thanh người). Từ huyền phù này, 50µL được phân tán mỗi lỗ trong đĩa đáy chữ U có 96 lỗ (gần 10.000 tế bào mỗi lỗ) để thu được tổng thể tích bằng 200mL mỗi lỗ, và tỷ lệ tế bào T so

với tế bào đích là 10:1. Đối chứng mức phân giải bằng không được tạo ra chỉ bởi các tế bào đích, bỏ qua có các tế bào T.

Các đĩa được ủ trong 4 giờ (và đôi khi cũng được ủ trong 24 giờ) ở nhiệt độ 37°C, 5% CO_2 trong tủ ủ đã làm ẩm, sau đó chúng được ly tâm ở tốc độ bằng 1000 vòng/phút trong 3 phút, và 25µL dịch nổi được chuyển từ mỗi lỗ vào lỗ tương ứng của đĩa mẫu Luma có 96 lỗ. Các đĩa mẫu được để khô trong không khí trong tủ hút an toàn về mặt hóa học trong 18 giờ, và sau đó hoạt tính phóng xạ được đọc trên thiết bị đếm nhấp nháy vi đĩa TopCount (PerkinElmer) bằng quy trình chuẩn.

Tỷ lệ phân giải đặc hiệu được tính toán bằng công thức: ((tín hiệu ở mẫu được xử lý dược chất – tín hiệu cơ sở từ các mẫu chỉ có tế bào đích)/(tín hiệu ở toàn bộ các lỗ phân giải – tín hiệu nền từ các mẫu chỉ có tế bào đích))×100.

Phân tích tế bào theo dòng chảy trên các tế bào T Cynomolgus. Máu ngoại vi của khỉ Cynomolgus được thu gom vào các ống chứa heparin được vận chuyển qua đêm từ nhà cung cấp (Charles River laboratories). Khi được nhận, các tế bào máu ngoại vi (PBMC) được phân lập bằng cách sử dụng các ống phân tách mật độ (các ống CPT, Beckton Dickinson). Máu được pha loãng theo tỷ lệ 1:1,5 trong dung dịch đệm nước muối trước khi chuyển vào các ống CPT. Các ống CPT được ly tâm và quần thể PBMC tách ra được thu gom và được rửa bằng dung dịch đệm nước muối chứa 0,2% BSA và 5nM EDTA. Các tế bào hồng cầu còn lại trong chế phẩm được phân giải bằng dung dịch đệm phân giải hồng cầu chứa Amoni-Clorua-Kali. Các tế bào được rửa thêm một lần nữa để loại bỏ các tiểu cầu còn lại.

Các bước đánh dấu PBMC và rửa được tiến hành trong đĩa đáy chữ U có 96 lỗ trong dung dịch đệm nước muối với 0,2% BSA và 2mM EDTA. PBMC được cấy ở mật độ 200.000 tế bào mỗi lỗ và ủ với phân tử thử nghiệm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1nM đến 300nM trong 50µL thể tích/lỗ, trong 30 phút trên đá. Các tế bào được rửa ba lần, sau đó được ủ thêm 30 phút nữa trên đá với các kháng thể đã đánh dấu huỳnh quang kháng CD2 và CD16 của động vật linh trưởng không phải người (Biolegend), kháng thể kháng idiotyp kháng các vùng chức năng gắn kết kháng PSMA hoặc kháng CD37, và thuốc nhuộm sống 7-AAD. Các mẫu được rửa hai lần, được cố định trong 20 phút trên đá với dung dịch 1% formaldehyt trong nước muối, rửa lại, và tập hợp trong thiết bị đếm tế bào theo dòng chảy BD LSRII. Các tệp mẫu được phân tích bằng cách sử dụng phần

mềm FlowJo; cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của phân tử thử nghiệm gắn kết trên các tế bào T ở mỗi lỗ được tính toán sau khi chọn các tế bào T sống (sự phân tán phía trước so với phía bên, các tế bào 7-AAD$^-$, CD2$^+$ CD16$^-$).

Các thử nghiệm giải phóng crom với PBMC Cynomolgus. Các dòng tế bào C4-2B và Ramos đều được nuôi cấy theo các quy trình được đề xuất. Các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (Peripheral blood mononuclear cell-PBMC) được phân lập từ máu ngoại vi của khỉ cynomolgus bằng ống chuẩn bị tế bào BD VACUTAINER® CPT™ có natri Heparin (Cat#362753). Các tế bào phân lập được rửa trong dung dịch đệm nước muối. Nồng độ của các phân tử đặc hiệu kép với nồng độ cuối nằm trong khoảng từ 10000pM đến 0,0128pM được bổ sung vào PBMC phân lập (gần 100.000). Đối chứng phân giải hoàn toàn được tạo ra bằng cách bao gồm 0,04% NP-40 làm chất xử lý.

Gần 5×10^6 tế bào C4-2B hoặc Ramos đích được xử lý bằng 0,25mCi ^{51}Cr và được ủ trong 75 phút ở nhiệt độ 37°C. Sau khi ủ, các tế bào được rửa 4 lần bằng môi trường nuôi cấy tế bào (RPMI với 10% FBS, 1% NEAA, 1% natri pyruvat, Na Glutamin và 20 mM HEPES) và tái huyền phù trong 25mL môi trường. Từ huyền phù này, 50µL được phân tán mỗi lỗ trong đĩa đáy chữ U có 96 lỗ (gần 10.000 tế bào/lỗ) để thu được tỷ lệ tế bào T so với tế bào đích là 10:1.

Các đĩa được ủ trong 4 giờ ở nhiệt độ 37°C, 5% CO_2 trong tủ ủ đã làm ẩm, sau đó được ly tâm ở tốc độ 225 x G trong 3 phút, và 25µL dịch nổi được chuyển từ mỗi lỗ sang lỗ tương ứng trong đĩa mẫu Luma có 96 lỗ. Các đĩa mẫu được để khô trong không khí trong tủ hút an toàn hóa học trong 18 giờ, và sau đó hoạt tính phóng xạ được đọc trên thiết bị đếm nhấp nháy Topcount bằng cách sử dụng quy trình chuẩn.

Kết quả

Bước 1: Tạo ra các cấu trúc gắn kết với CD3 được làm tương thích với người ban đầu

Các vùng chức năng biến đổi của Cris7 được làm tương thích với người lại bằng cách sử dụng bốn trình tự dòng mầm biến đổi chuỗi nặng của người (IGHV1-2*02 (H7), IGHV1-46*02 (H8), IGHV1-3*01(H9) và IGHV1-69*02 (H10)) và 2 trình tự dòng mầm biến đổi của chuỗi nhẹ của người (IGKV3-11*01 (L4) và IGKV1-33*01 (L5)) dựa trên tính tương đồng trình tự. Tổng cộng 12 cấu trúc của đoạn biến đổi chuỗi đơn (scFv) được tạo ra ở dạng scFv kháng CD3 Fc sử dụng trình tự liên kết H75 (QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS; SEQ ID NO:148) (bảng 3). Các trình tự của 12 cấu

trúc và phân tử đối chứng Fc DRA222 (TSC311 hoặc TSC312) được đề cập trong bảng 14.

Bảng 3. Thành phần vùng chức năng biến đổi của các cấu trúc ban đầu

Chuỗi nặng	Chuỗi nhẹ		
	L1 (chuỗi nhẹ ban đầu)	L4	L5
H7	H7L1 (TSC313)	H7L4 (TSC314)	H7L5 (TSC315)
H8	H8L1 (TSC316)	H8L4 (TSC317)	H8L5 (TSC318)
H9	H9L1 (TSC319)	H9L4 (TSC320)	H9L5 (TSC321)
H10	H10L1 (TSC322)	H10L4 (TSC323)	H10L5 (TSC324)

Toàn bộ 12 cấu trúc được biểu hiện tạm thời trong các tế bào HEK293, được tinh chế và được thử nghiệm về khả năng gắn kết với các tế bào T Jurkat và được đánh giá độ ổn định nhiệt. Các cấu trúc chứa chuỗi nhẹ L4 hoặc chuỗi nặng H9 có mức biểu hiện protein thấp hơn (xem cột hiệu suất cuối trong bảng 4) và/hoặc lượng lớn các chất kết tụ có trọng lượng phân tử cao (xem cột SEC phân tích trong bảng 4) và được bỏ qua bước tối ưu hóa sau đó. Mặc dù hầu hết các cấu trúc khác đều có sự cải thiện nào đó về độ ổn định nhiệt của scFv so với các vùng chức năng được làm tương thích với người ban đầu (TSC312) như được đánh giá thông qua nhiệt độ biến tính trung bình (Tm) bằng cách sử dụng phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) (bảng 5), mức bão hòa gắn kết được quan sát trên các tế bào T Jurkat bị giảm khi thay đổi lượng (Fig.1). Cấu trúc ổn định nhất, TSC324, có mức giảm cường độ huỳnh quang trung bình quan sát được là gần 50% khi bão hòa và có EC50 gắn kết tăng gấp hai lần (3,6 nM) khi so với cấu trúc được làm tương thích với người ban đầu (TSC312, cũng được biết đến là DRA222).

Bảng 4. Sự biểu hiện và độ tinh khiết của nguyên liệu được biểu hiện tạm thời

Phân tử	Tên cơ sở dữ liệu	Hiệu giá ở bước thứ 1 (µg/ml)	Hiệu suất cuối cùng (mg)	SEC phân tích-Đỉnh chính (%)	SEC phân tích-% thu hồi

Fc DRA222	TSC312	43,8	4,12	92,6	100,3
Fc H7L1	TSC313	35,2	2,66	95,3	90,2
Fc H7L4	TSC314	57,8	5,78	58,8	96,0
Fc H7L5	TSC315	52,6	6,99	90,6	93,3
Fc H8L1	TSC316	39,9	3,73	93,4	99,5
Fc H8L4	TSC317	52,9	4,95	66,5	97,6
Fc H8L5	TSC318	48,1	4,83	92,1	96,2
Fc DRA222	TSC312	16,1	1,41	95,4	97,8
Fc H9L1	TSC319	8,0	0,71	80,0	85,8
Fc H9L4	TSC320	43,1	3,60	69,3	102,5
Fc H9L5	TSC321	31,1	2,66	92,6	98,6
Fc H10L1	TSC322	45,6	3,94	73,2	56,7
Fc H10L4	TSC323	50,6	4,58	67,3	106,7
Fc H10L5	TSC324	33,1	2,85	90,7	104,0

Bảng 5. Độ ổn định nhiệt được đo bằng phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân

Các phân tử	Tm của scFv kháng CD3 (°C)	Mức cải thiện Tm (so với DRA222)
TSC312 (DRA222)	53,02	
TSC313 (H7L1)	54,47	1,45
TSC315 (H7L5)	54,99	1,97
TSC316 (H8L1)	53,70	0,68
TSC318 (H8L5)	55,16	2,14
TSC312 (H7L1)	52,88	-0,14
TSC321 (H9L5)	53,10	0,08
TSC324 (H10L5)	55,83	2,81

Bước 2: Tối ưu hóa lần đầu để phục hồi sự gắn kết với CD3

Mục đích của bước tiếp theo là để cải thiện khả năng gắn kết với CD3 đồng thời duy trì độ ổn định nhiệt cải thiện so với DRA222. Ba trình tự chuỗi nhẹ khác được đưa

vào ở bước này. Chuỗi nhẹ thứ nhất được dựa trên trình tự L5 chứa hai axit amin được khôi phục lại thành các gốc của chuột bố mẹ ở các vị trí 52 và 53 (LL thành RW), và chuỗi nhẹ này được đặt tên là L6. Hai chuỗi nhẹ dòng mầm khác cũng được sử dụng (IGKV1-39*01 (L7) và IGKV3D-20*1 (L8) chứa hai axit amin tương đương được phục hồi lại ở vị trí 52 và 53. 3 chuỗi nhẹ mới (L6, L7 và L8) được kết hợp với ba chuỗi nặng (H7, H8 và H10) ở dạng scFv kháng CD3 Fc để tạo ra các tổ hợp scFv dưới đây (Bảng 6):

Bảng 6. Thành phần vùng chức năng biến đổi của các cấu trúc vòng thứ hai

Chuỗi nặng	Chuỗi nhẹ		
	L6	L7	L8
H7	H7L6 (TSC334)	H7L7 (TSC335)	H7L8 (TSC336)
H8	H8L6 (TSC337)	H8L7 (TSC338)	H8L8 (TSC339)
H10	H10L6 (TSC340)	H10L7 (TSC341)	H10L8 (TSC342)

9 cấu trúc này được biểu hiện tạm thời trong các tế bào HEK293 và được thử nghiệm về đặc tính của protein, sự biểu hiện, sự gắn kết và độ ổn định nhiệt. Các trình tự của 9 cấu trúc này được thể hiện trong bảng 14. Loạt H10 của các phân tử (TSC340, TSC341, TSC342) có mức gắn kết tốt nhất trong số toàn bộ các cấu trúc mới (Fig.2), và thu được mức bão hòa gắn kết tương đương trên các tế bào T Jurkat như TSC312. Tuy nhiên, EC50 đo được đối với sự gắn kết vẫn cao hơn gấp hai lần so với phân tử ban đầu, TSC312. Loạt H10 của các phân tử cũng có sự cải thiện đáng kể về độ ổn định nhiệt như được đánh giá thông qua Tm tăng so với TSC312 bằng cách sử dụng phép đo hàm lượng flo bằng tia quét vi phân (DSF) (Fig.3). Trong số ba phân tử này, TSC342 được chọn làm phân tử dẫn để tối ưu hóa tiếp do có độ ổn định nhiệt được cải thiện.

Trình tự của chuột bố mẹ sau đó được thử nghiệm về các vùng dễ bị đột biến tiềm ẩn để gây đột biến nhằm cải thiện khả năng gắn kết. Ba gốc được chọn để phục hồi và gây đột biến ngược độc lập: G27Y(TSC370), M53I(TSC371) và I21M(TSC372). Các nghiên cứu về sự gắn kết của ba cấu trúc này trên các tế bào T Jurkat đã cho thấy rằng đột biến G27Y trên chuỗi nặng được phục hồi sự gắn kết với CD3 đến mức tương đương như

cấu trúc ban đầu TSC312 (Fig.4). Độ ổn định của ba cấu trúc này cũng được đánh giá bằng DSC. Trong khi đột biến G27Y không cải thiện Tm, thì ngạc nhiên thấy rằng, cả hai đột biến còn lại, M53I trên chuỗi nặng và I21M trên chuỗi nhẹ đã độc lập cải thiện được thêm 3-4°C (bảng 7).

Bảng 7. Độ ổn định nhiệt của các thể đột biến được thiết kế nhằm cải thiện khả năng gắn kết

Các đột biến	Các cấu trúc	Tm (°C)	ΔTm (°C)
Không đột biến	TSC312	52,8	-
TSC342 G27Y	TSC370	53,6	0,8
TSC342 M53I	TSC371	55,97	3,17
TSC342 I21M	TSC372	56,55	3,75

Bước 3: Bước tối ưu hóa cuối cùng để cải thiện độ ổn định nhiệt

Mô hình về tính tương đồng của TSC370 được thử nghiệm bằng cách phân tích xu hướng kết tụ trong không gian để xác định các vùng dễ kết tụ tiềm ẩn. Một đột biến, A9P trên chuỗi nặng, được xác định là làm giảm khả năng dễ bị kết tụ tiềm ẩn ở mô hình về tính tương đồng. Sự đột biến này được đưa vào khung TSC370 để tạo ra TSC390. Riêng đột biến này có tác động nhẹ đến việc cải thiện Tm (0,25°C). Đột biến A9P được kết hợp với các đột biến M53I và I21M được mô tả trên đây để tạo ra các cấu trúc Fc kháng CD3 sau đây (bảng 8):

Bảng 8. Cơ sở đằng sau tập hợp đột biến của các cấu trúc vòng thứ tư

Các cấu trúc	G27Y (ái lực được cải thiện)	A9P (độ ổn định được cải thiện)	M53I (độ ổn định được cải thiện)	I21M (độ ổn định được cải thiện)
TSC390	X	X		
TSC391	X	X	X	
TSC392	X	X		X
TSC393	X		X	X
TSC394	X	X	X	X

Bảng 9. Độ ổn định nhiệt của các cấu trúc vòng thứ tư được đánh giá bằng DSC

Các đột biến	Tên	Tm	ΔTm
Không đột biến	TSC312	52,8	-
TSC370_A9P	TSC390	53,05	0,25
TSC370_A9P_ M53I	TSC391	56,57	3,77
TSC370_A9P_ I21M	TSC392	59,15	6,35
TSC370_ M53I_ I21M	TSC393	58,29	5,49
TSC370_A9P_ M53I_ I21M	TSC394	59,3	6,5

Việc kết hợp hai hoặc nhiều đột biến này dường như là thu được tác động có lợi đến độ ổn định nhiệt như được thể hiện bằng Tm tăng đáng kể từ phân tích DSC (bảng 9). Ngạc nhiên là, đột biến A9P cũng kết hợp với các đột biến khác, làm tăng độ ổn định nhiệt từ 1 đến 2,6°C ở vị trí bất kỳ so với các cấu trúc ghép đôi không có đột biến A9P. Quan trọng hơn là, các đột biến làm ổn định này không làm ảnh hưởng đến việc gắn kết với CD3 (Fig.5).

Phân tử đặc hiệu kép nhằm vào PSMA và CD3 cũng được tạo ra bằng cách sử dụng các phân tử scFv kháng CD3 mới này để nghiên cứu tác động này, nếu có, của các thay đổi này so với scFv kháng CD3 về hoạt tính gây độc tế bào của tế bào T được định hướng lại (RTCC). Cấu trúc được làm tương thích với người ban đầu (DRA222) có hiệu quả cao trong việc định hướng lại hoạt tính gây độc tế bào của tế bào T (xem, ví dụ, đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2014/0161800). Các cấu trúc mới này được thử nghiệm về khả năng thể hiện hoạt tính tương tự. Bốn cấu trúc kháng PSMA x kháng CD3 khác nhau được tạo ra bằng cách sử dụng TSC391, TSC392, TSC393 và TSC394 và các cấu trúc này được đặt tên là TSC408, TSC409, TSC410 và TSC411 tương ứng. Toàn bộ bốn cấu trúc này đều có hoạt tính RTCC tương tự với phân tử được tạo ra với ScFv DRA222 gốc (TSC249) (Fig.6), chứng tỏ là hoạt tính gây độc tế bào cũng như là khả năng gắn kết là tương đương với các tế bào T của người.

Bước 4: Bước tối ưu hóa để phục hồi hoạt tính và phản ứng chéo ở khỉ Cynomolgus

Cấu trúc được làm tương thích với người gốc (DRA222) trên đây cũng được thể hiện là gắn kết với các tế bào T của khỉ cynomolgus và định hướng lại hoạt tính gây độc

tế bào của chúng về phía các tế bào đích nếu được sử dụng ở dạng đặc hiệu kép. TSC408, TSC409, TSC410 và TSC411 đều được đánh giá về khả năng gắn kết và hoạt tính gây độc tế bào với các tế bào T Cynomolgus. Bất ngờ là, TSC408, TSC409, TSC410 và TSC411 đều làm giảm khả năng gắn kết với các tế bào T của khỉ cynomolgus (Fig.7A và 7B) và làm giảm đáng kể hoạt tính RTCC sử dụng các tế bào T Cynomolgus làm các tế bào hiệu ứng khi so với phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA x kháng CD3 chứa DRA222 (Fig.8A và 8B). Điều này không được dự đoán trước là khả năng gắn kết và hoạt tính với các tế bào T của người là tương đương với các cấu trúc chứa DRA222.

Hai phương pháp được sử dụng nhằm phục hồi sự gắn kết với CD3 cynomolgus. Một phương pháp là kết hợp chuỗi nhẹ từ TSC394 với chuỗi nặng từ DRA222 hoặc kết hợp chuỗi nặng từ TSC394 với chuỗi nhẹ từ DRA222 để xem liệu các gốc khung đặc hiệu với một khung có góp phần vào việc gắn kết hay không. Phương pháp thứ hai là gây đột biến ngược các gốc ở các vị trí 86 và 87 trên chuỗi nhẹ của TSC394. Các gốc ở hai vị trí này tương tác với các CDR chuỗi nhẹ để tác động vào sự gắn kết với CD3 cynomolgus. Các biến thể này được kết hợp thành phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 x kháng CD3 (bảng 10). Một vài biến thể, đặc biệt là TSC455, TSC456 và TSC452 thể hiện khả năng gắn kết với các tế bào T Cynomolgus cải thiện so với kháng CD37 x TSC394 (TSC445), như được phản ứng bởi mức gắn kết cao ở các nồng độ bão hòa (Fig.9). Thử nghiệm RTCC cynomolgus cũng được tiến hành đã cho thấy TSC456 và TSC452 có hoạt tính tương đương với CAS105 (Fig.10). Ngoài ra, các phân tử này có độ ổn định nhiệt tốt hơn so với CAS105 (bảng 11) như được thể hiện bởi Tm1 cao hơn khi được phân tích bằng DSC. Sự sắp thẳng hàng của ScFv DRA222, ScFv TSC455, và ScFv TSC456 được thể hiện trong Fig.13.

Bảng 10. Vòng thứ năm của các cấu trúc đã làm tối ưu

Các cấu trúc kháng CD3	Mô tả phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3
CAS105	kháng CD37 x DRA222
TSC445	Kháng CD37 x TSC394
TSC452	Kháng CD37 x (TSC394VL+ DRA222 VH)
TSC453	Kháng CD37 x (TSC394VH + DRA222 VL)
TSC454	Kháng CD37 x TSC394 E86D

TSC455	Kháng CD37 x TSC394 F87Y
TSC456	Kháng CD37 x TSC394 E86D F87Y

Bảng 11. Độ ổn định của các cấu trúc đặc hiệu kép

Các cấu trúc kháng CD3	Mô tả phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3	Tm 1
CAS105	Kháng CD37 x DRA222	53,04
TSC445	Kháng CD37 x TSC394	55,45
TSC452	Kháng CD37 x (TSC394VL+ DRA222 VH)	55,37
TSC453	Kháng CD37 x (TSC394VH + DRA222 VL)	56,54
TSC454	Kháng CD37 x TSC394 E86D	57,94
TSC455	Kháng CD37 x TSC394 F87Y	56,73
TSC456	Kháng CD37x TSC394 E86D F87Y	55,45

Ví dụ 2. Các tác động của độ ổn định nhiệt được cải thiện so đến độ ổn định bảo quản

Nói chung, protein có độ ổn định nhiệt động được cải thiện cũng có khả năng chịu được sự ngưng tụ tốt hơn khi bảo quản, và có độ ổn định bảo quản cao hơn so với các protein ổn định kém. Để xác định liệu Tm tăng có liên quan đến độ ổn định bảo quản được cải thiện hay không, các protein nêu trong bảng 10 được đánh giá về độ ổn định bảo quản trong PBS ở nhiệt độ 25°C trong hai tuần.

Mỗi protein được trao đổi đệm trong PBS bằng cách sắc ký loại trừ theo kích thước điều chế và nồng độ protein được điều chỉnh đến 1mg/mL. Đối với mọi protein được đánh giá, bốn lọ mỗi lọ chứa gần 120µL được chuẩn bị. Một lọ được sử dụng ở mỗi thời điểm đánh giá độ ổn định. Độ tinh khiết được xác định bằng cách phân tích 25µL (hoặc 25µg) trên cột HPLC loại trừ theo kích thước phân tích được làm cân bằng trong PBS và đo độ hấp thụ ở bước sóng 280nm. Ba lần tiêm được tiến hành đối với mỗi cấu trúc ở mỗi thời điểm. Sau khi kết thúc phương pháp SEC, sắc ký được hợp nhất bằng cách sử dụng phần mềm Agilent ChemStation. Tỷ lệ tinh khiết của mỗi protein được tính toán bằng cách lấy diện tích đỉnh của phân tử nguyên vẹn chia cho tổng diện tích đỉnh, sau đó nhân với 100.

(diện tích đỉnh của phân tử nguyên vẹn) / (tổng diện tích đỉnh) x 100 = % độ tinh khiết

Độ tinh khiết được báo cáo là giá trị trung bình của các giá trị thu được từ ba lần tiêm từ cùng một lọ. Độ tinh khiết thường được xác định ở T=0, 3, 7 và 14 ngày. Các giá trị độ tinh khiết được lập đồ thị ở dạng hàm thời gian và phân tích hồi quy tuyến tính được tiến hành. Độ dốc của đường hồi quy thể hiện tỷ lệ độ tinh khiết giảm đối với mỗi protein. Tỷ lệ độ tinh khiết giảm được sử dụng để tính số ngày bảo quản mà khiến độ tinh khiết giảm 2%. Độ ổn định của các biến thể khác nhau được so sánh bằng cách xếp chúng theo số ngày từ cao nhất đến thấp nhất được ước tính là làm giảm 2%. Để làm giảm sự biến thiên giữa các thử nghiệm, các giá trị độ ổn định bảo quản không được so sánh giữa các thử nghiệm khác nhau, các cấu trúc trong cùng một nhóm thử nghiệm chỉ được xếp loại so với nhau.

Tất cả các phân tử mới đều thể hiện độ ổn định trong dung dịch tốt trong PBS ở nhiệt độ 25°C so với CAS105 (Fig.11). Thời gian để tạo thành kết tụ cũng được tính toán đối với mỗi cấu trúc (bảng 12).

Bảng 12. Độ ổn định bảo quản tương đối ở nhiệt độ 25°C

Cấu trúc kháng CD3	Mô tả phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3	Số ngày gây giảm 2%
CAS105	Kháng CD37 x DRA222	4
TSC445	Kháng CD37 x TSC394	8

TSC450	Kháng CD37 x TSC313	12
TSC451	Kháng CD37 x TSC316	12
TSC452	Kháng CD37 x (TSC394VL+H4)	7
TSC453	Kháng CD37 x (TSC394VH+L1)	8
TSC454	Kháng CD37 x TSC394 E462D	7
TSC455	Kháng CD37 x TSC394 F463Y	10
TSC456	Kháng CD37 x TSC394 DY	10

Số liệu này đã cho thấy rằng hầu như toàn bộ các cấu trúc đều có độ ổn định bảo quản ở nhiệt độ 25°C tăng gấp hai hoặc nhiều hơn hai so với cấu trúc chứa scFv kháng CD3 gốc (DRA222).

Ví dụ 3. Các tác động của độ ổn định nhiệt được cải thiện đến độ ổn định trong huyết thanh

Tương tự với độ ổn định bảo quản, các phân tử có độ ổn định nhiệt động học cao hơn cũng thường chịu được sự phân giải protein tốt hơn, nhờ vậy có thể cải thiện được độ ổn định trong huyết thanh của người. Nói cách khác điều này có thể cải thiện được toàn bộ các thông số dược động học trong huyết thanh và toàn bộ mức phơi nhiễm với chất điều trị.

Để thử nghiệm liệu các cải thiện về độ ổn định nhiệt động học có tác động đến toàn bộ độ ổn định trong huyết thanh hay không, một trong số các phân tử scFv kháng CD3 đã làm ổn định (TSC394 F463Y) được đánh giá về độ ổn định trong huyết thanh trong trường hợp phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 x kháng CD3 (ROR193). Một phân tử đặc hiệu kép tương tự cũng được đánh giá đồng thời mà chứa scFv kháng CD3 ban đầu, DRA222 (ROR133). Kháng thể R11 kháng ROR1 gốc của thỏ được sử dụng để tạo ra các vùng chức năng gắn kết ROR1 được mô tả trong, ví dụ, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2013/0251642 và tài liệu Yang et al., PLoS ONE 6(6): e21018 (2011).

Huyết thanh của người từ người cho khỏe mạnh ngẫu nhiên được thu gom trong ống Red/Grey Vacutanor (BD# 367988), và được chuẩn bị theo quy trình của nhà cung

cấp. Các chất thử được cho vào 50µL huyết thanh ở nồng độ bằng 1µM trong các ống PCR vô trùng, và được ủ trong tủ ủ nuôi cấy mô đã làm ẩm ở nhiệt độ 37°C trong tối đa 21 ngày. Các thời điểm cụ thể là 21, 14, 7, 3 và 0 ngày. Các mẫu được ủ theo thứ tự thời gian ngược bắt đầu là "ngày thử nghiệm 21", và toàn bộ các mẫu được đánh giá đồng thời bằng thử nghiệm RTCC giải phóng crom ở cuối quá trình ủ vào "ngày thử nghiệm 0" sau đó là quy trình nêu trên trong ví dụ 1. Các giá trị EC50 là khớp với các đường cong chuẩn độ được tiến hành với các mẫu ở mỗi thời điểm và được chuẩn hóa dựa vào giá trị EC50 được đo đối với mỗi cấu trúc vào ngày 0.

Lập đồ thị các giá trị EC50 theo thời gian đã cho thấy sự chênh lệch lớn về độ ổn định trong huyết thanh quan sát được của ROR133 so với ROR193 (Fig.12), trong đó EC50 quan sát được giảm 2,5 lần sau 21 ngày đối với ROR133 nhưng EC50 thay đổi rất nhỏ đối với ROR193. Điều này chứng tỏ rằng sự thay đổi về độ ổn định nhiệt động học ở mức vừa phải có thể có tác động đáng kể đến độ ổn định trong huyết thanh.

Ví dụ 4. Các tác động của độ ổn định nhiệt động học được cải thiện đến sự biểu hiện và đặc tính của protein

Trên đây cũng đã chỉ ra rằng các cải thiện về độ ổn định nhiệt động học có thể dẫn đến các cải thiện về sự biểu hiện protein và đặc tính nói chung của protien, như được đánh giá thông qua sự tổng hợp các chất kết tụ có trọng lượng phân tử cao trong quá trình tổng hợp protein.

Để kiểm tra xem liệu có hay không độ ổn định nhiệt động học được cải thiện của các vùng scFv kháng CD3 mới được dịch mã thành sự biểu hiện protein hoặc đặc tính protein được cải thiện, thì một trong số các vùng chức năng kháng CD3 (TSC394DY) được so với DRA222 trong trường hợp năm cặp khác nhau của phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 x kháng CD3, mỗi cặp có đặc điểm của cùng một scFv kháng ROR1 (bảng 13).

Bảng 13. Sự biểu hiện tương đối và đặc tính của protein

Cặp BD	Cấu trúc ID	Vùng chức năng gắn kết với CD3	Mức biểu hiện (ug/mL)	% Cải thiện	SEC (sau ProA)	% chất kết tụ HMW	% giảm chất kết tụ
A	ROR134	DRA222	26		78	22	

	ROR189	TSC394DY	37	42%	89	11	50%
B	ROR154	DRA222	16		91	9	
	ROR185	TSC394DY	26	63%	94	6	33%
C	ROR179	DRA222	14		83	17	
	ROR186	TSC394DY	27	93%	88	12	29%
D	ROR181	DRA222	25		81	19	
	ROR191	TSC394DY	33	32%	90	10	47%
E	ROR182	DRA222	16		90	10	
	ROR192	TSC394DY	21	31%	92	8	20%

Với mỗi cặp phân tử, hiệu giá của sự biểu hiện protein nói chung được nhận thấy là cao nằm trong khoảng từ 31% đến 93% – với cấu trúc có đặc điểm scFv kháng CD3 ổn định (TSC394DY). Ngoài ra, trong mỗi cặp phân tử, cấu trúc có đặc điểm scFv kháng CD3 ổn định có mức chất kết tủa có trọng lượng phân tử cao thấp hơn sau khi tinh chế protein A (mức chất kết tụ giảm từ 20% đến 50%). Điều này khẳng định rằng việc bao gồm scFv kháng CD3 ổn định có thể dẫn đến cải thiện sự biểu hiện protein và cải thiện đặc tính protein so với scFv kháng CD3 ban đầu.

Ví dụ 5. Các tác dụng của vùng chức năng gắn kết kháng CD3 ổn định đến độ ổn định và các thông số dược động học của phân tử gắn kết kháng PSMA X kháng CD3

Để thử nghiệm các tác động của scFv kháng CD3 ổn định đến độ ổn định và các thông số dược động học của phân tử gắn kết đặc hiệu kép, vùng chức năng gắn kết PSMA của TSC266 (một phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA X kháng CD3 chứa vùng chức năng gắn kết CD3 DRA222) được chuyển vào phân tử đặc hiệu kép sử dụng ScFv kháng CD3 TSC456. Phân tử đặc hiệu kép mới này được dùng để chỉ là TSC471. Chuột BALB/c được cho dùng liều trong tĩnh mạch với TSC266 và TSC471 ở liều xấp xỉ 10mg/kg. TSC266 được pha loãng trong PBS, trong khi đó TSC471 được pha loãng trong dung dịch đệm bào chế, dung dịch đệm này được sử dụng cho tất cả các lần pha loãng (5mM sucxinat, 6,5% sucroza, 0,02% Tween80, pH 4,8). Huyết thanh được thu gom từ ba con chuột ở 10 thời điểm (tổng cộng n = 30). Các thời điểm là 15 phút và 2, 6, 24, 48, 72, 96, 168, 336, và 504 giờ sau khi sử dụng phân tử đặc hiệu kép. Các lần lấy máu cuối cùng được tiến hành để lấy máu với thể tích lớn hơn. Nồng độ trong huyết thanh được xác định bằng cách sử dụng phương pháp ELISA bắt giữ vùng chức năng gắn kết kháng

PSMA và phát hiện vùng chức năng gắn kết kháng CD3. Nồng độ trong huyết thanh theo thời gian được sử dụng để xác định các ước lượng thông số dược động học (pharmacokinetic-PK) bằng phân tích mô hình và phi mô hình (non-compartmental analysis-NCA). Các mẫu huyết thanh thu được ở các thời điểm sau cũng được thử nghiệm các kháng thể kháng dược chất bằng cách sử dụng ELISA liên kết chuẩn với phân tử đặc hiệu kép +/- biotin tương ứng.

Cụ thể hơn, các phương pháp ELISA sau được sử dụng. Nồng độ của các phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA X kháng CD3 được xác định bằng cách sử dụng các đĩa có 96 lỗ được phủ kháng thể đơn dòng của chuột (mAb 1H5) để bắt giữ phần kháng PSMA của mỗi cấu trúc. Các phần còn lại của các cấu trúc được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng của chuột nhắt được tiếp hợp biotin nhằm vào vùng chức năng gắn kết kháng CD3 (mAb 5H5), do vậy chỉ protein nguyên vẹn được đo bằng phương pháp ELISA này. Để định lượng các phức hợp miễn dịch gắn kết trong các mẫu huyết thanh và các mẫu đối chứng thử nghiệm, peroxidaza cây củ cải cay được polyme hóa (poly HRP) và cơ chất peroxidaza sinh huỳnh quang được sử dụng, với các kết quả được đo trên máy đọc huỳnh quang kiểu đĩa. Các đường cong chuẩn được dùng để tính toán nồng độ trong huyết thanh bao gồm các nồng độ đã biết khác nhau của cấu trúc đặc hiệu kép PSMA thích hợp được pha trong chất pha loãng ELISA. Phần mềm SOFTMAX® Pro được sử dụng để tính toán nồng độ trong huyết thanh bằng cách sử dụng phương trình logitic 4 thông số, cũng như là độ tập trung và độ chính xác đối với các mẫu chuẩn và mẫu thử.

Các kết quả của các nghiên cứu này được thể hiện trong các Fig.14 và 15. Nhờ phân tích phi mô hình (NCA) sử dụng phần mềm Phoenix-64 WinNonLin, TSC471 có thời gian bán thải được cải thiện gấp hai lần, với thông số độ thanh thải giảm 3-4 lần, so với TSC266. Fc của TSC471 vẫn duy trì được các đặc điểm chức năng của TSC266 (không có hoạt tính ADCC hoặc CDC, khả năng gắn kết với FcRn tương đương) với độ ổn định được cải thiện. Fc của TSC471 bao gồm phiên bản được cải thiện độ ổn định của vùng chức năng CH2. Các đột biến ở vùng '234-236' của phân tử là giống như TSC266 Fc, tuy nhiên TSC471 Fc có số đột biến giảm ở vùng CDC, chỉ duy trì đột biến K322A, chứ không phải cả ba đột biến như được thấy ở Fc CH2 vô hiệu. scFv kháng CD3 của TSC471 vẫn còn khả năng gắn kết và hoạt tính trên các tế bào T của người và của Cynomolgus. Trình tự liên kết được sử dụng trong TSC471 có khả năng kháng proteaza CHO và các PTM khác tốt hơn và không chứa vị trí glycosyl hóa được liên kết N.

Ví dụ 6. Các tác động của các vùng chức năng gắn kết kháng CD3 ổn định đến các thông số dược động học của phân tử gắn kết kháng ROR1 X kháng CD3

Các thông số dược động học của phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 x kháng CD3 chứa vùng chức năng gắn kết với CD3 DRA222 ổn định kém hơn hoặc vùng chức năng gắn kết với CD3 TSC456 ổn định hơn được so sánh. Các cấu trúc sau được đánh giá. Các trình tự của các cấu trúc này được đề cập trong bảng 14.

Cấu trúc	Kháng ROR1	Kháng CD3
ROR206 (Dòng CHO: ROR206a)	Vùng chức năng gắn kết A	DRA222
ROR207 (Dòng CHO: ROR207a)	Vùng chức năng gắn kết A	TSC456
ROR208 (Dòng CHO: ROR208a)	Vùng chức năng gắn kết B	DRA222
ROR209 (Dòng CHO: ROR209a)	Vùng chức năng gắn kết B	TSC456

Chuột NSG được cho dùng liều qua đường trong tĩnh mạch với các phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ở nồng độ xấp xỉ 10mg/kg. Tất cả các phân tử đặc hiệu kép được pha loãng trong PBS. Huyết thanh được thu gom từ 3 con chuột ở 10 thời điểm (n = 30 đối với mỗi cấu trúc) sau khi dùng cũng như là ở một thời điểm trước khi dùng liều. Các thời điểm là 15 phút và 2, 6, 24, 48, 72, 96, 168, 336, và 504 giờ sau khi dùng các phân tử đặc hiệu kép. Các lần lấy máu cuối cùng được được tiến hành để thu được các thể tích lớn hơn. Nồng độ trong huyết thanh được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp ELISA để phát hiện phân tử nguyên vẹn. Nồng độ trong huyết thanh theo thời gian được sử dụng để xác định các ước lượng thông số PK bằng phân tích mô hình và phi mô hình (NCA).

Cụ thể hơn là, các phương pháp ELISA sau được sử dụng. Nồng độ của các phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 được xác định bằng cách sử dụng các đĩa có 96 lỗ đã phủ ROR1 ECD-AFH (ROR177) để giữ lại phần kháng ROR1 của mỗi cấu trúc. Phần còn lại của các cấu trúc ROR được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể đơn

dòng của chuột nhắt được tiếp hợp biotin nhằm vào vùng chức năng gắn kết kháng CD3 (mAb 5H5), vì vậy chỉ protein nguyên vẹn được đo bằng phương pháp ELISA này. Để xác định các phức hợp miễn dịch đã gắn kết trong các mẫu huyết thanh và các mẫu đối chứng thử nghiệm, peroxidaza cây củ cải cay được polyme hóa (poly HRP) và cơ chất peroxidaza sinh huỳnh quang được sử dụng, với các kết quả được đo trên thiết bị đọc huỳnh quang kiểu đĩa. Các đường cong chuẩn được sử dụng để tính toán các nồng độ trong huyết thanh bao gồm các nồng độ đã biết khác nhau của cấu trúc ROR thích hợp được pha trong chất pha loãng ELISA. Phần mềm SOFTMAX® Pro được sử dụng để tính toán nồng độ trong huyết thanh bằng cách sử dụng phương trình logitic 4 thông số, cũng như là độ tập trung và chính xác của các mẫu chuẩn và các mẫu thử nghiệm.

Các kết quả của các nghiên cứu này được thể hiện trong các Fig.16, 17A và 17B. Bằng phân tích mô hình và NCA, ROR209a có thời gian bán thải lâu nhất. ROR207a có các ước lượng thể tích và độ thanh thải thấp nhất bằng cả hai phương pháp phân tích. Cả hai phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 với vùng chức năng gắn kết CD3 DRA222 có các thông số thanh thải nhanh hơn và thời gian bán thải ngắn hơn. Đáng chú ý là, các cấu trúc có vùng chức năng gắn kết kháng CD3 cải thiện (TSC456) có các thông số dược động học tốt hơn so với các thông số dược động học của vùng chức năng gắn kết kháng CD3 ổn định kém hơn (DRA222).

Ví dụ 7. Các tác dụng của các vùng chức năng gắn kết kháng CD3 ổn định đến hiệu quả *in vivo* của các phân tử gắn kết kháng ROR1 X kháng CD3

Các tế bào MDA-MB-231 được trộn cùng với các tế bào T cho và hỗn hợp protein dạng keo và được cấy vào sườn của chuột NOD/SCID vào ngày 0 của nghiên cứu. Mỗi nhóm gồm N=5 con, trong đó các tế bào T từ một con cho. Fig.18 thể hiện đoạn ví dụ mà thể hiện tác động ở mức tối thiểu của các tế bào T đến sự phát triển khối u của các tế bào T cho. Các con được điều trị bằng PBS hoặc bằng 30µg hoặc 3µg ROR208 (vùng chức năng gắn kết kháng CD3 DRA222) hoặc ROR209 (vùng chức năng gắn kết kháng CD3 TSC456). Liều được sử dụng vào ngày 0, 4, và 8. Sự phát triển khối u được đo bằng thước đo theo thời gian nghiên cứu.

Việc ức chế đáng kể sự phát triển khối u được nhận thấy sau khi điều trị bằng cả hai phân tử đặc hiệu kép ROR. Không có sự chênh lệch đáng kể về sự phát triển khối u được nhận thấy ở các tế bào T thu được từ con cho (Fig.18) so với chỉ khối u. Không có sự chênh lệch đáng kể giữa các con được xử lý bằng ROR208 so với ROR209 ở mức liều

bất kỳ, chứng tỏ vùng chức năng gắn kết kháng CD3 được cải thiện độ ổn định có hiệu quả bằng với vùng chức năng gắn kết kháng CD3 không ổn định.

Ví dụ 8. Các tác động của các vùng chức năng gắn kết kháng CD3 ổn định đến hiệu quả *in vivo* của các phân tử gắn kết kháng ROR1 X kháng CD3

Các tế bào Kasumi-2 được trộn cùng với tế bào T cho và hỗn hợp protein dạng keo và được cấy vào sườn của chuột nhắt NOD/SCID vào ngày 0 của nghiên cứu. Mỗi nhóm có N=10 con, với các tế bào T thu được từ một con cho. Các con chuột được điều trị bằng PBS hoặc bằng 30µg, 3µg hoặc 0,3µg ROR243 (vùng chức năng gắn kết kháng CD3 TSC456) như được thể hiện trong Fig.19. Liều này được sử dụng vào ngày 0, 4, và 8. Đường dùng là đường trong tĩnh mạch (IV), ngoại trừ một nhóm, trong đó liều này được sử dụng dưới da (SC). Fig.19 thể hiện các kết quả của thử nghiệm. Sự phát triển khối u được đo bằng thước đo theo thời gian nghiên cứu.

Không thấy có sự ức chế sự phát triển khối u khi có mặt các tế bào T khi không điều trị bằng ROR243 hoặc có điều trị bằng ROR243 khi không có mặt tế bào T. Nhận thấy có sự ức chế đáng kể sự phát triển khối u ở liều 0,3µg, với sự chuẩn độ phụ thuộc liều. Không thấy có sự chênh lệch về đường dùng.

Bảng 14. Vùng gắn kết và các trình tự polypeptit và các thành phần

Trình tự ADN của Fc DRA222 (TSC311 hoặc TSC312):

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
```

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt ggagtctggg 840

ggcggagtgg tgcagcctgg gcggtcactg aggctgtcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactagat ctacgatgca ctgggtaagg caggcccctg gacaaggtct ggaatggatt 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacaggttc 1020

acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca gccttcctgc agatggacag cctgaggccc 1080

gaggacaccg gcgtctattt ctgtgcacgg ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaagggac tcccgtcact gtctctagcg gtggcggagg gtctgggggt 1200

ggcggatccg gaggtggtgg ctctgcacaa gacatccaga tgacccagtc tccaagcagc 1260

ctgtctgcaa gcgtggggga cagggtcacc atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt 1320

tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc aaggccccca aaagatggat ttatgactca 1380

tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc ttcagtggca gtgggtctgg gaccgactat 1440

accctcacaa tcagcagcct gcagcccgaa gatttcgcca cttattactg ccagcagtgg 1500

agtcgtaacc cacccacgtt cggaggggggg accaagctac aaattacatc ctccagctaa 1560

(SEQ ID NO:1)

Trình tự tín hiệu là các gốc 1 đến 60. Vùng Fc là gốc 61 – 753. Trình tự liên kết là 754 đến 816. SvFv kháng CD3 là 817 đến 1560.

Trình tự protein trưởng thành của Fc DRA222 (TSC311 hoặc TSC312)

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVESG GGVVQPGRSL RLSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRF TISADKSKST AFLQMDSLRP EDTGVYFCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTPVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSAQ DIQMTQSPSS LSASVGDRVT MTCSASSSVS 420

YMNWYQQKPG KAPKRWIYDS SKLASGVPAR FSGSGSGTDY TLTISSLQPE DFATYYCQQW 480

SRNPPTFGGG TKLQITSSS 499

(SEQ ID NO:2)

Trình tự ADN của Fc H7L1 (TSC313):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggccccaa aagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440
accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggggga ccaagctaca aattacatcc 1560
tccagctaa 1569

(SEQ ID NO:3)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60. Vùng Fc là gốc 61 – 753. Trình tự liên kết là 754 đến 816. ScFv kháng CD3 là 817 đến 1569.

Trình tự protein trưởng thành của Fc H7L1 (TSC313):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKLQITS SS 502

(SEQ ID NO:4)

Trình tự ADN của Fc H7L4 (TSC314):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:5)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H7L4 (TSC314):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGQAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGSGSG TDFTLTISSL EPEDFAVYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:6)

Trình tự ADN của Fc H7L5 (TSC315):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:7)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H7L5 (TSC315):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKLLI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:8)

Trình tự ADN của Fc H8L1 (TSC316):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggccccaa aagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440

accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggggga ccaagctaca aattacatcc 1560

tccagctaa 1569

(SEQ ID NO:9)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H8L1 (TSC316):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKLQITS SS 502

(SEQ ID NO:10)

Trình tự ADN của Fc H8L4 (TSC317):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:11)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H8L4 (TSC317):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGQAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGSGSG TDFTLTISSL EPEDFAVYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:12)

Trình tự ADN của Fc H8L5 (TSC318):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:13)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H8L5 (TSC318):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKLLI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:14)

Trình tự ADN của Fc H9L1 (TSC319):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440

accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggggа ccaagctaca aattacatcc 1560

tccagctaa 1569

(SEQ ID NO:15)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H9L1 (TSC319):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQRLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITRDTSAST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKLQITS SS 502

(SEQ ID NO:16)

Trình tự ADN của Fc H9L4 (TSC320):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:17)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H9L4 (TSC320):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQRLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITRDTSAST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGQAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGSGSG TDFTLTISSL EPEDFAVYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:18)

Trình tự ADN của Fc H9L5 (TSC321):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:19)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H9L5 (TSC321):

```
EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQRLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITRDTSAST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKLLI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS                                          503
```

(SEQ ID NO:20)

Trình tự ADN của Fc H10L1 (TSC322):

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
```

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440

accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggga ccaagctaca aattacatcc 1560

tccagctaa 1569

(SEQ ID NO:21)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của FC H10L1 (TSC322):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKLQITS SS 502

(SEQ ID NO:22)

Trình tự ADN của Fc H10L4 (TSC323):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:23)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H10L4 (TSC323):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGQAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGSGSG TDFTLTISSL EPEDFAVYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:24)

Trình tự ADN của Fc H10L5 (TSC324):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:25)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H10L5 (TSC324):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKLLI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:26)

Trình tự ADN của Fc H7L6 (TSC334):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:27)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H7L6 (TSC334):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS* 504

(SEQ ID NO:28)

Trình tự ADN của Fc H7L7 (TSC335):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:29)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H7L7 (TSC335):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGLAPRRWI YDSSKLASGI PDRFSGSGSG TDFTLTISRL EPEDFAVYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 504

(SEQ ID NO:30)

Trình tự ADN của Fc H7L8 (TSC336):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:31)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H7L8 (TSC336):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS* 504

(SEQ ID NO:32)

Trình tự ADN của Fc H8L6 (TSC337):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:33)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H8L6 (TSC337):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS* 504

(SEQ ID NO:34)

Trình tự ADN của Fc H8L7 (TSC338):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:35)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H8L7 (TSC338):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGLAPRRWI YDSSKLASGI PDRFSGSGSG TDFTLTISRL EPEDFAVYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:36)

Trình tự ADN của Fc H8L8 (TSC339):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:37)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H8L8 (TSC339):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 504

(SEQ ID NO:38)

Trình tự ADN của Fc H10L6 (TSC340):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:39)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H10L6 (TSC340):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

```
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS                                        503
```

(SEQ ID NO:40)

Trình tự ADN của Fc H10L7 (TSC341):

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
```

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:41)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H10L7 (TSC341):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGLAPRRWI YDSSKLASGI PDRFSGSGSG TDFTLTISRL EPEDFAVYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:42)

Trình tự ADN của Fc H10L8 (TSC342):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

```
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa                                                      1572
```

(SEQ ID NO:43)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của Fc H10L8 (TSC342):

```
EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
```

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:44)

Trình tự ADN của TSC370:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:45)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của TSC370:

```
EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS                                          503
```

(SEQ ID NO:46)

Trình tự ADN của TSC371:

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
```

```
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa                                                      1572
```

(SEQ ID NO:47)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của TSC371:

```
EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS                                          503
```

(SEQ ID NO:48)

Trình tự ADN của TSC372:

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
```

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:49)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của TSC372:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:50)

Trình tự ADN của TSC390:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:51)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của TSC390:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG PEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:52)

Trình tự ADN của TSC391:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:53)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của TSC391:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG PEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:54)

Trình tự ADN của TSC392:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:55)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của TSC392:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG PEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:56)

Trình tự ADN của TSC393:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:57)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của TSC393:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:58)

Trình tự ADN của TSC394:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:59)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của TSC394:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG PEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:60)

Trình tự ADN của TSC408:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840

gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 900

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agccccccatc 1140

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500

tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560

caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620

ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680

gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740

gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860

aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920

tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980

acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat cacttgcagt 2040

gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100

agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160

ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220

tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280

atcaaacggt cctccagcta a 2301

(SEQ ID NO:61)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của TSC408:

DIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRASKSIS KYLAWFQQKP GKVPKLRIHS GSTLQSGVPS 60

RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HIEYPWTFGQ GTKVEIKRGG GGSGGGGSGG 120

GGSQVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCKASGY TFTDYYMHWV RQAPGQGLEW MGYFNPYNDY 180

TRYAQKFQGR VTMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVYYCA RSDGYYDAMD YWGQGTTVTV 240

SSSEPKSSDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE 300

VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKAYACA VSNKALPAPI 360

EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 420

TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGQRHNNS 480

SLNTGTQMAG HSPNSQVQLV QSGPEVKKPG SSVKVSCKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL 540

EWIGYINPSS AYTNYNQKFK DRVTITADKS TSTAYMELSS LRSEDTAVYY CARPQVHYDY 600

NGFPYWGQGT LVTVSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSTLSAS VGDRVTITCS 660

ASSSVSYMNW YQQKPGKAPK RWIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPDDFAT 720

YYCQQWSRNP PTFGGGTKVE IKRSSS 746

(SEQ ID NO:62)

Trình tự ADN của TSC409:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840

gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 900

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500

tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560

caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620

ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680

gagtggatgg gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740

gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860

aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920

tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980

acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt 2040

gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100

agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160

ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220

tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280

atcaaacggt cctccagcta a 2301

(SEQ ID NO:63)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của TSC409:

DIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRASKSIS KYLAWFQQKP GKVPKLRIHS GSTLQSGVPS 60

RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HIEYPWTFGQ GTKVEIKRGG GGSGGGGSGG 120

GGSQVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCKASGY TFTDYYMHWV RQAPGQGLEW MGYFNPYNDY 180

TRYAQKFQGR VTMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVYYCA RSDGYYDAMD YWGQGTTVTV 240

SSSEPKSSDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE 300

VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKAYACA VSNKALPAPI 360

EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 420

TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGQRHNNS 480

SLNTGTQMAG HSPNSQVQLV QSGPEVKKPG SSVKVSCKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL 540

EWMGYINPSS AYTNYNQKFK DRVTITADKS TSTAYMELSS LRSEDTAVYY CARPQVHYDY 600

NGFPYWGQGT LVTVSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSTLSAS VGDRVTMTCS 660

ASSSVSYMNW YQQKPGKAPK RWIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPDDFAT 720

YYCQQWSRNP PTFGGGTKVE IKRSSS 746

(SEQ ID NO:64)

Trình tự ADN của TSC410:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840

gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 900

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500

tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560

caatctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620

ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680

gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740

gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860

aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920

tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980

acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt 2040

gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100

agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160

ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220

tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280

atcaaacggt cctccagcta a 2301

(SEQ ID NO:65)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của TSC410:

DIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRASKSIS KYLAWFQQKP GKVPKLRIHS GSTLQSGVPS 60

RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HIEYPWTFGQ GTKVEIKRGG GGSGGGGSGG 120

GGSQVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCKASGY TFTDYYMHWV RQAPGQGLEW MGYFNPYNDY 180

TRYAQKFQGR VTMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVYYCA RSDGYYDAMD YWGQGTTVTV 240

SSSEPKSSDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE 300

VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKAYACA VSNKALPAPI 360

EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 420

TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGQRHNNS 480

SLNTGTQMAG HSPNSQVQLV QSGAEVKKPG SSVKVSCKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL 540

EWIGYINPSS AYTNYNQKFK DRVTITADKS TSTAYMELSS LRSEDTAVYY CARPQVHYDY 600

NGFPYWGQGT LVTVSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSTLSAS VGDRVTMTCS 660

ASSSVSYMNW YQQKPGKAPK RWIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPDDFAT 720

YYCQQWSRNP PTFGGGTKVE IKRSSS 746

(SEQ ID NO:66)

Trình tự ADN của TSC411:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840
gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 900
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560
caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620
ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680
gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800
ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920

```
tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980
acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt 2040
gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100
agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160
ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220
tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280
atcaaacggt cctccagcta a                                          2301
```

(SEQ ID NO:67)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của TSC411:

```
DIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRASKSIS KYLAWFQQKP GKVPKLRIHS GSTLQSGVPS 60
RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HIEYPWTFGQ GTKVEIKRGG GGSGGGGSGG 120
GGSQVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCKASGY TFTDYYMHWV RQAPGQGLEW MGYFNPYNDY 180
TRYAQKFQGR VTMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVYYCA RSDGYYDAMD YWGQGTTVTV 240
SSSEPKSSDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE 300
VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKAYACA VSNKALPAPI 360
EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 420
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGQRHNNS 480
SLNTGTQMAG HSPNSQVQLV QSGPEVKKPG SSVKVSCKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL 540
EWIGYINPSS AYTNYNQKFK DRVTITADKS TSTAYMELSS LRSEDTAVYY CARPQVHYDY 600
NGFPYWGQGT LVTVSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSTLSAS VGDRVTMTCS 660
ASSSVSYMNW YQQKPGKAPK RWIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPDDFAT 720
YYCQQWSRNP PTFGGGTKVE IKRSSS                                     746
```

(SEQ ID NO:68)

Trình tự ADN của CAS105:

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
```

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggcccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct gggggcggag tggtgcagcc tgggcggtca 1620

ctgaggctgt cctgcaaggc ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggta 1680

aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacagg ttcacaatca gcgcagacaa atccaagagc 1800

acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg cccgaggaca ccggcgtcta tttctgtgca 1860

cggccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg gactcccgtc 1920

actgtctcta gcggtggcgg agggtctggg ggtggcggat ccggaggtgg tggctctgca 1980

caagacatcc agatgaccca gtctccaagc agcctgtctg caagcgtggg ggacagggtc 2040

accatgacct gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtacca gcagaagccg 2100

ggcaaggccc ccaaaagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg agtccctgct 2160

cgcttcagtg gcagtgggtc tgggaccgac tataccctca caatcagcag cctgcagccc 2220

gaagatttcg ccacttatta ctgccagcag tggagtcgta acccacccac gttcggaggg 2280

gggaccaagc tacaaattac atcctccagc taa 2313

(SEQ ID NO:69)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của CAS105:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120

SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180

PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240

QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300

DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360

NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480

PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVES GGGVVQPGRS LRLSCKASGY TFTRSTMHWV 540

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR FTISADKSKS TAFLQMDSLR PEDTGVYFCA 600

RPQVHYDYNG FPYWGQGTPV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSA QDIQMTQSPS SLSASVGDRV 660

TMTCSASSSV SYMNWYQQKP GKAPKRWIYD SSKLASGVPA RFSGSGSGTD YTLTISSLQP 720

EDFATYYCQQ WSRNPPTFGG GTKLQITSSS 750

(SEQ ID NO:70)

Trình tự ADN của phân tử kháng CD37 X TSC445:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggcccttttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt tcactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

(SEQ ID NO:71)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của phân tử kháng CD37 X TSC445:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120

SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180

PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240

QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300

DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360

NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480

PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600

RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660

DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTEFTLTISS 720

LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754

(SEQ ID NO:72)

Trình tự ADN của phân tử kháng CD37 X TSC452:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggcccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct gggggcggag tggtgcagcc tgggcggtca 1620

ctgaggctgt cctgcaaggc ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggta 1680

aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacagg ttcacaatca gcgcagacaa atccaagagc 1800

acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg cccgaggaca ccggcgtcta tttctgtgca 1860

cggccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg gactcccgtc 1920

actgtctcta gcggtggcgg agggtctggg ggtggcggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt tcactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

(SEQ ID NO:73)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của phân tử kháng CD37 X TSC452:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120

SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180

PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240

QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300

DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360

NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480

PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVES GGGVVQPGRS LRLSCKASGY TFTRSTMHWV 540

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR FTISADKSKS TAFLQMDSLR PEDTGVYFCA 600

RPQVHYDYNG FPYWGQGTPV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660

DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTEFTLTISS 720

LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754

(SEQ ID NO:74)

Trình tự ADN của phân tử kháng CD37 X TSC453:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggcccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggaggtgg tggctctggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccaagca gcctgtctgc aagcgtgggg 2040

gacagggtca ccatgacctg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtaccag 2100

cagaagccgg gcaaggcccc caaaagatgg atttatgact catccaaact ggcttctgga 2160

gtccctgctc gcttcagtgg cagtgggtct gggaccgact ataccctcac aatcagcagc 2220

ctgcagcccg aagatttcgc cacttattac tgccagcagt ggagtcgtaa cccacccacg 2280

ttcggagggg ggaccaagct acaaattaca tcctccagct aa 2322

(SEQ ID NO:75)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của phân tử kháng CD37 X TSC453:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120

SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180

PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240

QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300

DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360

NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480

PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600

RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSSLSASVG 660

DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPARFSGSGS GTDYTLTISS 720

LQPEDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKLQIT SSS 753

(SEQ ID NO:76)

Trình tự ADN của phân tử kháng CD37 X TSC454:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggcctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

(SEQ ID NO:77)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của phân tử kháng CD37 X TSC454:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120

SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180

PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240

QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300

DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360

NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480

PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600

RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660

DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTDFTLTISS 720

LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754

(SEQ ID NO:78)

Trình tự ADN của phân tử kháng CD37 X TSC455:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggcccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt atactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

(SEQ ID NO:79)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của phân tử kháng CD37 X TSC455:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120

SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180

PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240

QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300

DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360

NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480

PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600

RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660

DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTEYTLTISS 720

LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754

(SEQ ID NO:80)

Trình tự ADN của phân tử kháng CD37 X TSC456:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggcccttttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagatt atactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

(SEQ ID NO:81)

Trình tự tín hiệu là gốc 1 đến 60

Trình tự protein trưởng thành của phân tử kháng CD37 X TSC456:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120

SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180

PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240

QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300

DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360

NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480

PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600

RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660

DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTDYTLTISS 720

LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754

(SEQ ID NO:82)

Trình tự protein của ScFv kháng CD3 TSC455

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADK
STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS
PSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDD
FATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS

(SEQ ID NO:83)

Trình tự protein của ScFv kháng CD3 TSC456

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADK
STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQS
PSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPDD
FATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS

SEQ ID NO:84)

Trình tự protein của ScFv kháng CD3 DRA222

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISADK
SKSTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAQDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAT
YYCQQWSRNPPTFGGGTKLQITSSS

(SEQ ID NO:85)

Trình tự protein của vùng chức năng của vùng biến đổi chuỗi nặng TSC455 và TSC456

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADK
STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSS

(SEQ ID NO:86)

Trình tự protein của vùng chức năng của vùng biến đổi chuỗi nặng DRA222

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISADK
SKSTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSS

(SEQ ID NO:87)

Trình tự protein của vùng chức năng của vùng biến đổi chuỗi nhẹ TSC455

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTI
SSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRS

(SEQ ID NO:88)

Trình tự protein của vùng chức năng của vùng biến đổi chuỗi nhẹ TSC456

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTI
SSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRS

(SEQ ID NO:89)

Trình tự protein của vùng chức năng của vùng biến đổi chuỗi nhẹ DRA222

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTI
SSLQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKLQITS

(SEQ ID NO:90)

Cris7 và DRA222 VH CDR1 (Kabat) RSTMH (SEQ ID NO:91)

Cris7 và DRA222 VH CDR2 (Kabat) YINPSSAYTNYNQKFK (SEQ ID NO:92)

Cris7 và DRA222 VH CDR3 (Kabat) QVHYDYNGFPY (SEQ ID NO:93)

Cris7 và DRA222 VL CDR1 (Kabat) SASSSVSYMN (SEQ ID NO:94)

Cris7 và DRA222 VL CDR2 (Kabat) DSSKLAS (SEQ ID NO:95)

Cris7 và DRA222 VL CDR3 (Kabat) QQWSRNPPT (SEQ ID NO:96)

Cris7 và DRA222 VH CDR1 (IMGT) GYTFTRST (SEQ ID NO:199)

Cris7 và DRA222 VH CDR2 (IMGT) INPSSAYT (SEQ ID NO:200)

Cris7 và DRA222 VH CDR3 (IMGT) QQWSRNPPT (SEQ ID NO:201)

Cris7 và DRA222 VL CDR1 (IMGT) ASSSVSY (SEQ ID NO:202)

Cris7 và DRA222 VL CDR2 (IMGT) DSS (SEQ ID NO:203)

Cris7 và DRA222 VL CDR3 (IMGT) QQWSRNPPT (SEQ ID NO:204)

Trình tự ADN của ROR133:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg

actccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgca
gcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcac
cgcctccggctccgacatcaacgactaccccatctcctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggac
gactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccg
gggctactccacctactacggcgacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaa
ggcttctggctacacctttactagatctacgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatgga
ttggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgca
gacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgc
acggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcg
gtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctcca
agcagcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaa
ctggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtcc
ctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccgaagatttc
gccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatc
ctccagctaa

(SEQ ID NO:97)

Trình tự protein trưởng thành của ROR133:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftlt
isslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpgrsl
rlsctasgsdindypiswvrqapgkglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtav
yycargystyygdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekt
iskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
ltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrsl

rlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtg
vyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvgdrvtmtcsasss
vsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtk
lqitsss

(SEQ ID NO:98)

Trình tự ADN của ROR193:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgca
gcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcac
cgcctccggctccgacatcaacgactaccccatctcctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggac
gactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccg
gggctactccacctactacggcgacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaa
ggcttctggatataccttcagcagatctacgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtgga
taggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcg
gacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgc
gagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcag
gtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacc
cagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaag
ttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaactggctt
ctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagagtatactctcaccatcagcagcctgcagcct
gatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtgga
gatcaaacggtcctccagctaa

(SEQ ID NO:99)

Trình tự protein trưởng thành của ROR193:

Diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftlt
isslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpgrsl
rlsctasgsdindypiswvrqapgkglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtav
yycargystyygdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekt
iskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
ltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssv
kvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedta
vyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsa
sssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgteytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgg
gtkveikrsss

(SEQ ID NO:100)

Trình tự ADN của ROR134:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgca
gcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggcggctccctgcggctgtcctgcac
cgcctccggctccgacatcaacgactaccccatctcctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgccgactcggtgaagggccggttcaccatctcccggcac
tcctccaagaacaccctgtacctgcagatgaactccctgcgggccgaggacaccgccgtgtacttctgcgcccg
gggctactccacctactacggcgacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaa
ggcttctggctacacctttactagatctacgatgcactgggtaaggcaggccctggacaagggtctggaatgga

ttggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgca
gacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgc
acggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcg
gtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctcca
agcagcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaa
ctggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtcc
ctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccgaagatttc
gccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatc
ctccagctaa

(SEQ ID NO:101)

Trình tự protein trưởng thành của ROR134:

Diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftlt
isslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpggsl
rlsctasgsdindypiswvrqapgkglewigfinsggstwyadsvkgrftisrhsskntlylqmnslraedtav
yfcargystyygdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekt
iskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
ltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrsl
rlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtg
vyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvgdrvtmtcsasss
vsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtk
lqitsss

(SEQ ID NO:102)

Trình tự ADN của ROR189:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagcccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgca
gcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggcggctccctgcggctgtcctgcac
cgcctccggctccgacatcaacgactaccccatctcctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgccgactcggtgaagggccggttcaccatctcccggcac
tcctccaagaacaccctgtacctgcagatgaactccctgcgggccgaggacaccgccgtgtacttctgcgcccg
gggctactccacctactacggcgacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt

gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaa
ggcttctggatataccttcagcagatctacgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtgga
taggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcg
gacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgc
gagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcag
gtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacc
cagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaag
ttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaactggctt
ctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagcagcctgcagcct
gatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtgga
gatcaaacggtcctccagctaa

(SEQ ID NO:103)

Trình tự protein trưởng thành của ROR189:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftlt
isslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpggsl
rlsctasgsdindypiswvrqapgkglewigfinsggstwyadsvkgrftisrhsskntlylqmnslraedtav
yfcargystyygdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekt
iskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
ltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssv
kvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedta
vyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsa
sssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgg
gtkveikrsss

(SEQ ID NO:104)

Trình tự ADN của ROR154:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg

gcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgca
gcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcac
cgcctccggctccgacatcaacgactaccccatcacctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggac
gactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccg
gggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaa
ggcttctggctacacctttactagatctacgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatgga
ttggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgca
gacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgc
acggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcg
gtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctcca
agcagcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaa
ctggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtcc
ctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccgaagatttc
gccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatc
ctccagctaa

(SEQ ID NO:105)

Trình tự protein trưởng thành của ROR154:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftlt
isslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpgrsl
rlsctasgsdindypitwvrqapgkglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtav
yycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekt
iskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
ltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrsl
rlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtg

vyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvgdrvtmtcsasss
vsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtk
lqitsss

(SEQ ID NO:106)

Trình tự ADN của ROR185:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgca
gcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcac
cgcctccggctccgacatcaacgactaccccatcacctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggac
gactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccg
gggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaa
ggcttctggatataccttcagcagatctacgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtgga
taggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcg
gacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgc
gagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcag
gtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacc
cagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaag
ttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaactggctt
ctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagcagcctgcagcct
gatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtgga
gatcaaacggtcctccagctaa

(SEQ ID NO:107)

Trình tự protein trưởng thành của ROR185:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftlt
isslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpgrsl
rlsctasgsdindypitwvrqapgkglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtav
yycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekt
iskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
ltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssv
kvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedta
vyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsa
sssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgg
gtkveikrsss

(SEQ ID NO:108)

Trình tự ADN của ROR179:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgca
gcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctactggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcac
cgcctccggctccgacatcaacgactaccccatcacctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggac
gactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccg
gggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaa
ggcttctggctacacctttactagatctacgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatgga
ttggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgca

gacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgc
acggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcg
gtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctcca
agcagcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaa
ctggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtcc
ctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccgaagatttc
gccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatc
ctccagctaa

(SEQ ID NO:109)

Trình tự protein trưởng thành của ROR179:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftlt
isslqpedvatyyclggvgavsywtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpgrsl
rlsctasgsdindypitwvrqapgkglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtav
yycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekt
iskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
ltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrsl
rlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtg
vyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvgdrvtmtcsasss
vsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtk
lqitsss

(SEQ ID NO:110)

Trình tự ADN của ROR186:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagcccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgca
gcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctactggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcac
cgcctccggctccgacatcaacgactaccccatcacctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggac
gactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccg
gggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc

cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaa
ggcttctggatataccttcagcagatctacgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtgga
taggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcg
gacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgc
gagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcag
gtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacc
cagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaag
ttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaactggctt
ctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagcagcctgcagcct
gatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtgga
gatcaaacggtcctccagctaa

(SEQ ID NO:111)

Trình tự protein trưởng thành của ROR186:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftlt
isslqpedvatyyclggvgavsywtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpgrsl
rlsctasgsdindypitwvrqapgkglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtav
yycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekt
iskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
ltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssv
kvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedta
vyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsa
sssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgg
gtkveikrsss

(SEQ ID NO:112)

Trình tự ADN của ROR181:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgca

gcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggcggctccctgcggctgtcctgcac
cgtgtccggcaccgacatcaacgactaccccatctcctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgccgactcggtgaagggccggttcaccatctcccggcac
tcctccaagaacaccctgtacctgcagatgaactccctgcgggccgaggacaccgccgtgtacttctgcgcccg
gggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaa
ggcttctggctacacctttactagatctacgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatgga
ttggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgca
gacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgc
acggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcg
gtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctcca
agcagcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaa
ctggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtcc
ctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccgaagatttc
gccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatc
ctccagctaa

(SEQ ID NO:113)

Trình tự protein trưởng thành của ROR181:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftlt
isslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpggsl
rlsctvsgtdindypiswvrqapgkglewigfinsggstwyadsvkgrftisrhsskntlylqmnslraedtav
yfcargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekt
iskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
ltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrsl
rlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtg
vyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvgdrvtmtcsasss

vsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtk
lqitsss

(SEQ ID NO:114)

Trình tự ADN của ROR191:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgca
gcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggcggctccctgcggctgtcctgcac
cgtgtccggcaccgacatcaacgactaccccatctcctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgccgactcggtgaagggccggttcaccatctcccggcac
tcctccaagaacaccctgtacctgcagatgaactccctgcgggccgaggacaccgccgtgtacttctgcgcccg
gggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaa
ggcttctggatataccttcagcagatctacgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtgga
taggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcg
gacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgc
gagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcag
gtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacc
cagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaag
ttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaactggctt
ctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagcagcctgcagcct
gatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtgga
gatcaaacggtcctccagctaa

(SEQ ID NO:115)

Trình tự protein trưởng thành của ROR191:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgtdftlt
isslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpggsl
rlsctvsgtdindypiswvrqapgkglewigfinsggstwyadsvkgrftisrhssknt lylqmnslraedtav
yfcargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekt
iskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
ltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssv
kvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedta
vyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsa
sssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgg
gtkveikrsss

(SEQ ID NO:116)

Trình tự ADN của ROR182:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggccagccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgcccgaccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgga
ggccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcac
cgcctccggctccgacatcaacgactaccccatcacctgggtgcggcaggcccccggccagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggac
gactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccg
gggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaa
ggcttctggctacacctttactagatctacgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatgga
ttggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgca
gacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgc
acggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcg

gtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctcca
agcagcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaa
ctggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtcc
ctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccgaagatttc
gccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatc
ctccagctaa

(SEQ ID NO:117)

Trình tự protein trưởng thành của ROR182:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgqppklliyrasnlasgvpdrfsgsgsgtdftlt
issleaedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpgrsl
rlsctasgsdindypitwvrqapgqglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtav
yycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekt
iskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
ltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrsl
rlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtg
vyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvgdrvtmtcsasss
vsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtk
lqitsss

(SEQ ID NO:118)

Trình tự ADN của ROR192:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggccagcccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgcccgaccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgga
ggccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcac
cgcctccggctccgacatcaacgactaccccatcacctgggtgcggcaggcccccggccagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggac
gactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccg
gggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa

agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaa
ggcttctggatataccttcagcagatctacgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtgga
taggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcg
gacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgc
gagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcag
gtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacc
cagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaag
ttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaactggctt
ctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagcagcctgcagcct
gatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtgga
gatcaaacggtcctccagctaa

(SEQ ID NO:119)

Trình tự protein trưởng thành của ROR192:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgqppklliyrasnlasgvpdrfsgsgsgtdftlt
issleaedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpgrsl
rlsctasgsdindypitwvrqapgqglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtav
yycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekt
iskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
ltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssv
kvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedta
vyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsa
sssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgg
gtkveikrsss

(SEQ ID NO:120)

scFv-Fc-scFv kháng CD123 (VLVH) x kháng CD3 (TSC456) khảm đặc hiệu kép

Dimmsqspsslavsvgekftmtckssqslffgstqknylawyqqkpgqspkllliywastresgvpdrftgsgsg
tdftlaissvmpedlavyycqqyynypwtfgggtkleikggggsggggsggggsggggsvqlqesgpglvkpsq
slsltcsvtdysitsgyywnwirqfpgnklewmgyisydgsnnynpslknrisitrdtsknqfflklssvtted
tatyycsrgegfyfdswgqgttltvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekt
iskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk

ltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssv
kvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedta
vyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsa
sssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgg
gtkveikrsss (SEQ ID NO:197)

scFv-Fc-scFv kháng CD123 (VHVL) x kháng CD3 (TSC456)khảm đặc hiệu kép

Vqlqesgpglvkpsqslsltcsvtdysitsgyywnwirqfpgnklewmgyisydgsnnynpslknrisitrdts
knqfflklssvttedtatyycsrgegfyfdswgqgttltvssggggsggggsggggsggggsdimmsqspssla
vsvgekftmtckssqslffgstqknylawyqqkpgqspklliywastresgvpdrftgsgsgtdftlaissvmp
edlavyycqqyynypwtfgggtkleiksssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpev
tcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapie
ktiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsffly
skltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgs
svkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsed
tavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtc
sasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptf
gggtkveikrsss (SEQ ID NO:198)

Trình tự ADN của TSC471:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgatatccagatgac
ccagtctccatccgccatgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcgagtaagagcatta
gcaaatatttagcctggtttcagcagaaaccagggaaagttcctaagctccgcatccattctggatctactttg
caatcaggggtcccatctcggttcagtggcagtggatctgggacagaatttactctcaccatcagcagcctgca
gcctgaagattttgcaacttattactgtcaacagcatattgaatacccgtggacgttcggccaagggaccaagg
tggaaatcaaacgaggtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctcaggtccagctggta
cagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcttcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggatacacattcac
tgactactacatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggatattttaatccttata
atgattatactagatacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtctatcagcacagcc
tacatggagctgagcagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcaagatcggatggttactacga
tgctatggactactggggtcaaggaaccacagtcaccgtctcctcgagtgagcccaaatcttctgacaaaactc
acacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggt
caagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggaatacaagtgcgcg
gtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggct
tctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc
gtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa
cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgg

gttccggaggtggcggttcgggaggtggcgggtcaggaggtgggggctctccttcacaggtgcagctggtgcag
tctggtcctgaggtgaaaaagcctggctccagcgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggatacacctttagccg
gtccaccatgcattgggtgaggcaggctcctggacagggcctggagtggatcggctacatcaaccccagcagcg
cttataccaactacaatcagaagtttaaggaccgggtgaccatcaccgccgataagtccaccagcaccgcctac
atggagctgtccagcctgaggagcgaggataccgccgtgtactattgcgcccggccccaggtccattacgacta
caacggcttcccctattggggccagggaaccctggtgaccgtgtccagcggtggcggtggcagcggcggcggcg
gctctggcggaggtggcagcggcggaggggctccgacattcagatgacccagtccccctccaccctgtccgct
agcgtgggcgatcgggtgaccatgacctgcagcgccagcagctccgtgtcctacatgaactggtaccagcagaa
gcccggcaaggctcccaagaggtggatttacgactccagcaagctggcctctggtgtccccagcaggttctctg
gtagcggcagcggcacagactacaccctgaccatctcctccctgcagcccgacgatttcgccacctactattgc
cagcagtggtcccggaatccccctacctttggcggcggcaccaaggtggagatcaagaggagctaa (SEQ
ID NO:205)

Trình tự protein trưởng thành của TSC471:

Diqmtqspsamsasvgdrvtitcrasksiskylawfqqkpgkvpklrihsgstlqsgvpsrfsgsgsgteftlt
isslqpedfatyycqqhieypwtfgqgtkveikrggggsggggsggggsqvqlvqsgaevkkpgasvkvsckas
gytftdyymhwvrqapgqglewmgyfnpyndytryaqkfqgrvtmtrdtsistaymelsslrsddtavyycars
dgyydamdywgqgttvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsh
edpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgq
prepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksr
wqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasg
ytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpq
vhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsasssvsymn
wyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkveikr
s (SEQ ID NO:206)

Trình tự ADN của ROR243:

atggaggctcccgctcagctgctgttcctcctgctgctctggctgcccgacaccacaggcgacatccagatgac
ccagtccccttcctccctgtccgctagcgtgggcgatagggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccattg
actccaatctggcctggttccagcagaagcccggacagccccccaagctgctgatttacagggcctccaacctg
gcttccggcgtgcctgacaggttctccggatccggcagcggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgga
ggccgaggatgtcgccacctactactgtctgggcggcgtgggcgctgtgagctatcggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggcggcggcggcagcggcggcggcggcagcggcggcggaggctccggcggcggc
ggcagcgaggtgcagctggtggaaagcggaggaggcctggtgcagcctggaaggtccctgaggctgtcctgcac
agccagcggctccgacatcaacgactaccccatcacctgggtgaggcaggctcctggccagggcctggaatgga
tcggctttatcaacagcggcggcagcacctggtatgcttcctgggtgaagggccggttcaccattagcagggac
gactccaagtccattgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactactgcgccag
gggctacagcacctattaccgggactttaacatctggggccagggcacactggtcaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt

gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttccggaggaggggttcaggtgggggaggttctggcggcgggggaagccct
tcacaggtgcaactggtgcagagtggacccgaggttaaaaaaccagggtcctccgttaaggttagctgcaaagc
ctctggctacacattttccaggagtacaatgcactgggtgaggcaggctcctggacagggactcgagtggatcg
ggtatatcaacccatctagcgcctataccaattacaaccaaaagtttaaggaccgagttaccattaccgctgac
aaatccaccagtacagcttatatggagctgtcatctcttaggtccgaggacactgctgtttattactgcgctcg
tcctcaggttcactatgactataatggttttccctactggggtcagggaaccctggtgactgtctcttctggcg
gtggaggcagcggtgggggtgggtctggaggcggtggcagtggcggcggaggctctgatattcagatgactcag
tctcctagcactctcagcgccagcgtgggggatcgtgtgacaatgacttgctccgctagcagtagtgtgtctta
catgaattggtatcagcagaagcccgggaaagcacctaagcgctggatctatgactcttccaagctggcaagtg
gtgtcccctcacggttctctggctcaggttctggtactgactatactttgactatctcctccctccagcccgat
gatttcgctacctattattgtcagcagtggagccgtaacccacccactttcggaggcggtaccaaagtggagat
caagaggtcatga (SEQ ID NO:207)

Trình tự protein trưởng thành của ROR243:

Diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgqppklliyrasnlasgvpdrfsgsgsgtdftlt
issleaedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesggglvqpgrsl
rlsctasgsdindypitwvrqapgqglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksiaylqmnslktedtav
yycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykcavsnkalpapiekt
iskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
ltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggggsggggspsqvqlvqsgpevkkpgssvk
vsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtav
yycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsas
ssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfggg
tkveikrs (SEQ ID NO:208)

Trình tự ADN của TSC266:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgatatccagatgac
ccagtctccatccgccatgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcgagtaagagcatta
gcaaatatttagcctggtttcagcagaaaccagggaaagttcctaagctccgcatccattctggatctactttg
caatcaggggtcccatctcggttcagtggcagtggatctgggacagaatttactctcaccatcagcagcctgca
gcctgaagattttgcaacttattactgtcaacagcatattgaatacccgtggacgttcggccaagggaccaagg
tggaaatcaaacgaggtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctcaggtccagctggta

cagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcttcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggatacacattcac
tgactactacatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggatattttaatccttata
atgattatactagatacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtctatcagcacagcc
tacatggagctgagcagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcaagatcggatggttactacga
tgctatggactactggggtcaaggaaccacagtcaccgtctcctcgagtgagcccaaatcttctgacaaaactc
acacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggt
caagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggcgtacgcgtgcgcg
gtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggct
tctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc
gtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa
cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgg
gtcagaggcacaacaattcttccctgaatacaggaactcagatggcaggtcattctccgaattctcaggtccag
ctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacac
ctttactagatctacgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatc
ctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagc
acagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgcacggccccaagtcca
ctatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcggagggtctg
ggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagcagcctgtctgca
agcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtaccagcagaa
gccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtccctgctcgcttcagtg
gcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccgaagatttcgccacttattactgc
cagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatcctccagctaa

(SEQ ID NO:209)

Trình tự protein của TSC266:

Diqmtqspsamsasvgdrvtitcrasksiskylawfqqkpgkvpklrihsgstlqsgvpsrfsgsgsgteftlt
isslqpedfatyycqqhieypwtfgqgtkveikrggggsggggsggggsqvqlvqsgaevkkpgasvkvsckas
gytftdyymhwvrqapgqglewmgyfnpyndytryaqkfqgrvtmtrdtsistaymelsslrsddtavyycars
dgyydamdywgqgttvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsh
edpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkayacavsnkalpapiektiskakgq
prepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksr
wqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgqrhnnsslntgtqmaghspnsqvqlvesgggvvqpgrslrlsck
asgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytnynqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfca
rpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvgdrvtmtcsasssvsymn
wyqqkpgkapkrwiydssklasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtklqits
ss (SEQ ID NO:210)

Trình tự ADN của ROR206:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgca
gcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcac
cgcctccggctccgacatcaacgactaccccatcacctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggac
gactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccg
gggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaa
ggcttctggctacacctttactagatctacgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatgga
ttggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgca
gacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgc
acggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcg
gtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctcca
agcagcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaa
ctggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtcc
ctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccgaagatttc
gccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatc
ctccagc (SEQ ID NO:211)

Trình tự protein của ROR206:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGKPPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGG
GSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGKGLEWIGFINSGGSTWYASWVKGRFTISRD
DSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF

LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSP
GSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISA
DKSKSTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAQDIQMTQSP
SSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWSRNPPTFGGGTKLQITSSS (SEQ ID NO:212)

Trình tự ADN của ROR207:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgca
gcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcac
cgcctccggctccgacatcaacgactaccccatcacctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggac
gactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccg
gggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtctttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaa
ggcttctggatataccttcagcagatctacgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtgga
taggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcg
gacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgc
gagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcag
gtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacc
cagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaag
ttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaactggctt
ctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagcagcctgcagcct

gatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtgga

gatcaaacggtcctccagc (SEQ ID NO:213)

Trình tự protein của ROR207:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGKPPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGG
GSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGKGLEWIGFINSGGSTWYASWVKGRFTISRD
DSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSP
GSQVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITA
DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT
QSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP
DDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS (SEQ ID NO:214)

Trình tự ADN của ROR208:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggccagccccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgcccgaccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgga
ggccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcac
cgcctccggctccgacatcaacgactaccccatcacctgggtgcggcaggcccccggccagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggac
gactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccg
gggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaa
ggcttctggctacacctttactagatctacgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatgga

ttggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgca
gacaaatccaagagcacagccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgc
acggccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcg
gtggcggagggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctcca
agcagcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaa
ctggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtcc
ctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccgaagatttc
gccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggaggggggaccaagctacaaattacatc
ctccagc (SEQ ID NO:215)

Trình tự protein của ROR208:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPKLLIYRASNL
ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGG
GSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGQGLEWIGFINSGGSTWYASWVKGRFTISRD
DSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSP
GSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISA
DKSKSTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAQDIQMTQSP
SSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
ATYYCQQWSRNPPTFGGGTKLQITSSS (SEQ ID NO:216)

Trình tự ADN của ROR209:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccagatgac
ccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccatcg
actccaacctggcctggttccagcagaagcccggccagcccccaagctgctgatctaccgggcctccaacctg
gcctccggcgtgcccgaccggttctccggctccggctccggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgga
ggccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtgtcctaccggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggctccggtggcggc
ggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctggtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcac
cgcctccggctccgacatcaacgactaccccatcacctgggtgcggcaggcccccggccagggcctggagtgga
tcggcttcatcaactccggcggctccacctggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggac
gactccaagtccatcgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccg
gggctactccacctactaccgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa

agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggttcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccg
ggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaa
ggcttctggatataccttcagcagatctacgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtgga
taggatacattaatcctagcagtgcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcg
gacaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgc
gagaccccaagtccactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcag
gtggaggcggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacc
cagtctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgtaag
ttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaactggctt
ctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagcagcctgcagcct
gatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggcggagggaccaaggtgga
gatcaaacggtcctccagc (SEQ ID NO:217)

Trình tự protein của ROR209:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPKLLIYRASNL
ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGG
GSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGQGLEWIGFINSGGSTWYASWVKGRFTISRD
DSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSP
GSQVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITA
DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT
QSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP
DDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS (SEQ ID NO:218)

Trình tự ADN của ROR231:

atggaggcacccgcccagctgctgttcttgttgctgctgtggctccctgataccaccggagacatccagatgac
ccaatccccttctagtctctccgctagcgtcggagaccgcgtgaccatcaattgtcaagcatctcagagtattg
acagcaatctcgcctggtttcagcagaagccaggaaagccacccaagctcctgatttatagggctagcaacctg
gcttctggtgtccctagtaggttcagcggctctgggagtggcacagacttcaccctgaccattagtagtctgca
gcccgaagatgtcgctacctattactgcctcggaggagtgggtgccgtttcttatcgcacctcatttggaggtg
gcaccaaagtggagatcaaaggtggtggcggctccgggggtggcgggtcagggggggggagggtctggaggcggc
ggatcagaagttcagctggtggaatctggaggaggtctggtgcagccaggcaggtccctccggctgagctgcac
tgcatccggctctgacattaatgactaccctatcacctgggtgaggcaggcccccggtaaaggcctggagtgga
tcgggttcatcaattctggtggatctacttggtacgcaagctgggtgaaaggacgcttcacaattagtagagac

gactctaagtctatcgcatatctgcagatgaatagcttgaagacagaggacaccgccgtgtactattgtgcaag
aggatactccacttactaccgcgatttcaatatctggggccagggaaccctggtgacagtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttccggaggcggcggctccggcggcggcggcagcggcggcggcggcagcccc
ggatcccaggtgcagctggtgcagtctggtcctgaggtgaaaaagcctggctccagcgtgaaggtgtcctgcaa
ggccagcggatacacctttagccggtccaccatgcattgggtgaggcaggctcctggacagggcctggagtgga
tcggctacatcaaccccagcagcgcttataccaactacaatcagaagtttaaggaccgggtgaccatcaccgcc
gataagtccaccagcaccgcctacatggagctgtccagcctgaggagcgaggataccgccgtgtactattgcgc
ccggccccaggtccattacgactacaacggcttcccctattggggccagggaaccctggtgaccgtgtccagcg
gaggcggcggcagcggcggcggcggcagcggcggaggaggcagcggcggaggaggctccgacattcagatgacc
cagtccccctccaccctgtccgctagcgtgggcgatcgggtgaccatgacctgcagcgccagcagctccgtgtc
ctacatgaactggtaccagcagaagcccggcaaggctcccaagaggtggatttacgactccagcaagctggcct
ctggtgtccccagcaggttctctggtagcggcagcggcacagactacaccctgaccatctcctccctgcagccc
gacgatttcgccacctactattgccagcagtggtcccggaatccccctacctttggcggcggcaccaaggtgga
gatcaagaggagctccagc (SEQ ID NO:219)

Trình tự protein của ROR231:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGKPPKLLIYRASNL
ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGG
GSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGKGLEWIGFINSGGSTWYASWVKGRFTISRD
DSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSP
GSQVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITA
DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT
QSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP
DDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS (SEQ ID NO:220)

Trình tự ADN của ROR233:

atggaggctcccgctcagctgctgttcctcctgctgctctggctgcccgacaccacaggcgacatccagatgac
ccagtccccttcctccctgtccgctagcgtgggcgatagggtgaccatcaactgccaggcctcccagtccattg

actccaatctggcctggttccagcagaagcccggacagccccccaagctgctgatttacagggcctccaacctg
gcttccggcgtgcctgacaggttctccggatccggcagcggcaccgacttcaccctgaccatctcctccctgga
ggccgaggatgtcgccacctactactgtctgggcggcgtgggcgctgtgagctatcggacctccttcggcggcg
gcaccaaggtggagatcaagggcggcggcggcagcggcggcggcggcagcggcggcggaggctccggcggcggc
ggcagcgaggtgcagctggtggaaagcggaggaggcctggtgcagcctggaaggtccctgaggctgtcctgcac
agccagcggctccgacatcaacgactaccccatcacctgggtgaggcaggctcctggccagggcctggaatgga
tcggctttatcaacagcggcggcagcacctggtatgcttcctgggtgaagggccggttcaccattagcagggac
gactccaagtccattgcctacctgcagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactactgcgccag
gggctacagcacctattaccgggactttaacatctggggccagggcacactggtcaccgtgtcctcgagtgagc
ccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttc
ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgt
gagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc
cgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
ggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtctttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcaga
agagcctctccctgtctccgggttccggaggcggcggctccggcggcggcggcagcggcggcggcggcagcccc
ggatcccaggtgcagctggtgcagtctggtcctgaggtgaaaaagcctggctccagcgtgaaggtgtcctgcaa
ggccagcggatacacctttagccggtccaccatgcattgggtgaggcaggctcctggacagggcctggagtgga
tcggctacatcaaccccagcagcgcttataccaactacaatcagaagtttaaggaccgggtgaccatcaccgcc
gataagtccaccagcaccgcctacatggagctgtccagcctgaggagcgaggataccgccgtgtactattgcgc
ccggccccaggtccattacgactacaacggcttcccctattggggccagggaaccctggtgaccgtgtccagcg
gaggcggcggcagcggcggcggcggcagcggcggaggaggcagcggcggaggaggctccgacattcagatgacc
cagtccccctccaccctgtccgctagcgtgggcgatcgggtgaccatgacctgcagcgccagcagctccgtgtc
ctacatgaactggtaccagcagaagcccggcaaggctcccaagaggtggatttacgactccagcaagctggcct
ctggtgtccccagcaggttctctggtagcggcagcggcacagactacaccctgaccatctcctccctgcagccc
gacgatttcgccacctactattgccagcagtggtcccggaatccccctacctttggcggcggcaccaaggtgga
gatcaagaggagctccagc (SEQ ID NO:221)

Trình tự protein của ROR233:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPKLLIYRASNL
ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGG
GSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGQGLEWIGFINSGGSTWYASWVKGRFTISRD
DSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSP
GSQVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITA

DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT
QSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP
DDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS (SEQ ID NO:222)

Bảng 15. Tóm tắt các SEQ ID NO

Ký hiệu	Mô tả	ADN SEQ ID NO	Protein SEQ ID NO
TSC311 hoặc TSC312	Fc DRA222	1	2
TSC313	Fc H7L1	3	4
TSC314	Fc H7L4	5	6
TSC315	Fc H7L5	7	8
TSC316	Fc H8L1	9	10
TSC317	Fc H8L4	11	12
TSC318	Fc H8L5	13	14
TSC319	Fc H9L1	15	16
TSC320	Fc H9L4	17	18
TSC321	Fc H9L5	19	20
TSC322	Fc H10L1	21	22
TSC323	Fc H10L4	23	24
TSC324	Fc H10L5	25	26
TSC334	Fc H7L6	27	28
TSC335	Fc H7L7	29	30
TSC336	Fc H7L8	31	32
TSC337	Fc H8L6	33	34
TSC338	Fc H8L7	35	36
TSC339	Fc H8L8	37	38
TSC340	Fc H10L6	39	40
TSC341	Fc H10L7	41	42
TSC342	Fc H10L8	43	44
TSC370	TSC342 G27Y	45	46
TSC371	TSC342 M53I	47	48

TSC372	TSC342 I21M	49	50
TSC390	TSC370 A9P	51	52
TSC391	TSC370 A9P M53I	53	54
TSC392	TSC370 A9P I21M	55	56
TSC393	TSC370 M53I I21M	57	58
TSC394	TSC370 A9P M53I I21M	59	60
TSC408	Kháng PSMA X TSC391	61	62
TSC409	Kháng PSMA X TSC392	63	64
TSC410	Kháng PSMA X TSC393	65	66
TSC411	Kháng PSMA X TSC394	67	68
TSC471	Kháng PSMA X TSC456	205	206
TSC266	Kháng PSMA X DRA222 (huVL-VH 107-1A4 scFv-Fc-ScFv DRA222)	209	210
CAS105	Kháng CD37 X DRA222	69	70
Kháng CD37 X TSC445	Kháng CD37 X TSC394	71	72
Kháng CD37 X TSC452	Kháng CD37 X (TSC394 VL + DRA222 VH)	73	74
Kháng CD37 X TSC453	Kháng CD37 X (TSC394 VH + DRA222 VL)	75	76
Kháng CD37 X TSC454	Kháng CD37 X TSC394 E86D	77	78
Kháng CD37 X TSC455	Kháng CD37 X TSC394 F87Y	79	80
Kháng CD37 X TSC456	Kháng CD37 X TSC394 E86D F87Y	81	82
TSC455	TSC394 F87Y scFv (scFv kháng CD3)		83
TSC456	TSC394 E86D F87Y scFv (scFv kháng CD3)		84

DRA222	ScFv kháng CD3		85
TSC455 và TSC456 VH	Vùng chức năng của vùng biến đổi chuỗi nặng TSC455 và TSC456		86
DRA222 VH	Vùng chức năng của vùng biến đổi chuỗi nặng DRA222		87
TSC455 VL	Vùng chức năng của vùng biến đổi chuỗi nhẹ TSC455		88
TSC456 VL	Vùng chức năng của vùng biến đổi chuỗi nhẹ TSC456		89
DRA222 VL	Vùng chức năng của vùng biến đổi chuỗi nhẹ DRA222		90
Cris7 và DRA222 VH CDR1 (Kabat)	CDR1 VH kháng CD3		91
Cris7 và DRA222 VH CDR2 (Kabat)	CDR2 VH kháng CD3		92
Cris7 và DRA222 VH CDR3 (Kabat)	CDR3 VH kháng CD3		93
Cris7 và DRA222 VL CDR1 (Kabat)	CDR1 VL kháng CD3		94
Cris7 và DRA222 VL CDR2 (Kabat)	CDR2 VL kháng CD3		95
Cris7 và DRA222 VL CDR3 (Kabat)	CDR3 VL kháng CD3		96
Cris7 và	CDR1 VH kháng CD3		199

DRA222 VH CDR1 (IMGT)			
Cris7 và DRA222 VH CDR2 (IMGT)	CDR2 VH kháng CD3		200
Cris7 và DRA222 VH CDR3 (IMGT)	CDR3 VH kháng CD3		201
Cris7 và DRA222 VL CDR1 (IMGT)	CDR1 VL kháng CD3		202
Cris7 và DRA222 VL CDR2 (IMGT)	CDR2 VL kháng CD3		203
Cris7 và DRA222 VL CDR3 (IMGT)	CDR3 VL kháng CD3		204
ROR133	Kháng ROR1 (R11 L7H15) X DRA222	97	98
ROR193	Kháng ROR1 (R11 L7H15) X TSC394 F87Y	99	100
ROR134	Kháng ROR1 (R11 L7H10) X DRA222	101	102
ROR189	Kháng ROR1 (R11 L7H10) X TSC394 E86D F87Y	103	104
ROR154	Kháng ROR1 (R11 L7H16) X DRA222	105	106
ROR185	Kháng ROR1 (R11 L7H15) X TSC394 E86D F87Y	107	108
ROR179	Kháng ROR1 (R11 L8H16) X DRA222	109	110

ROR186	Kháng ROR1 (R11 L8H16) X TSC394 E86D F87Y	111	112
ROR181	Kháng ROR1 (R11 L7H17) X DRA222	113	114
ROR191	Kháng ROR1 (R11 L7H17) X TSC394 E86D F87Y	115	116
ROR182	Kháng ROR1 (R11 L9H18) X DRA222	117	118
ROR192	Kháng ROR1 (R11 L9H18) X TSC394 E86D F87Y	119	120
ROR243	scFv-Fc-scFv kháng ROR1 X kháng CD3 (phân tử kháng ROR1 gốc là ROR192) được làm tương thích với người, được tối ưu hóa codon	207	208
ROR206	ROR133 S40T G113R x DRA222 Fc ADCC- K322A-H111 trong pEE12.4	211	212
ROR207	ROR133 S40T G113R x TSC456 Fc ADCC- K322A-H111 trong pEE12.4	213	214
ROR208	ROR174 S40T G113R x DRA222 Fc ADCC- K322A-H111 trong pEE12.4	215	216
ROR209	ROR174 S40T G113R x TSC456 Fc ADCC- K322A-H111 trong pEE12.4	217	218
ROR231	Kháng ROR1 X kháng CD3	219	220
ROR233	Kháng ROR1 X kháng CD3	221	222
	scFv-Fc-scFv kháng CD123 (VLVH) x kháng CD3 (TSC456)		197

	khảm đặc hiệu kép		
	scFv-Fc-scFv kháng CD123 (VHVL) x kháng CD3 (TSC456) khảm đặc hiệu kép		198

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Protein gắn kết với CD3 chứa vùng chức năng gắn kết với CD3 mà gắn kết đặc hiệu với CD3 của người và bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch được làm tương thích với người và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch được làm tương thích với người trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch bao gồm trình tự axit amin LCDR1 nêu trong SEQ ID NO:94, trình tự axit amin LCDR2 nêu trong SEQ ID NO:95, và trình tự axit amin LCDR3 nêu trong SEQ ID NO:96 và trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch bao gồm trình tự axit amin HCDR1 nêu trong SEQ ID NO:91, trình tự axit amin HCDR2 nêu trong SEQ ID NO:92, và trình tự axit amin HCDR3 nêu trong SEQ ID NO:93;

trong đó gốc axit amin ở vị trí 9 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch là prolin; và

trong đó gốc axit amin ở vị trí 21 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch là methionin; và

trong đó gốc axit amin ở vị trí 87 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch là tyrosin.

2. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch chứa các vùng khung dựa trên trình tự axit amin dòng mầm IGKV3D-20*1 của người.

3. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch chứa các vùng khung dựa trên trình tự axit amin dòng mầm IGHV1-69*02 của người.

4. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, trong đó gốc axit amin ở vị trí 52 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch là arginin và/hoặc gốc axit amin ở vị trí 53 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch là tryptophan.

5. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, trong đó gốc axit amin ở vị trí 27 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch là tyrosin.

6. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, trong đó gốc axit amin ở vị trí 53 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch là isoleuxin.

7. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, trong đó gốc axit amin ở vị trí 86 theo hệ đánh số IMGT của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch là axit aspartic.

8. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, trong đó vùng chức năng gắn kết với CD3 bao gồm trình tự nêu trong SEQ ID NO:83 hoặc SEQ ID NO:84.

9. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, trong đó vùng chức năng gắn kết với CD3 là đoạn biến đổi chuỗi đơn (single chain variable fragment - scFv).

10. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 9, trong đó scFv bao gồm một trình tự liên kết nằm giữa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của scFv và trong đó trình tự liên kết này bao gồm trình tự axit amin QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS (SEQ ID NO:148).

11. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 9, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng của scFv là ở đầu amino so với vùng biến đổi chuỗi nhẹ của scFv.

12. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, trong đó protein gắn kết với CD3 gắn kết đặc hiệu với CD3 cynomolgus.

13. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, trong đó protein gắn kết với CD3 bao gồm vùng cố định của globulin miễn dịch.

14. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, còn bao gồm vùng chức năng gắn kết thứ hai.

15. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 14, trong đó protein gắn kết với CD3 là phân tử chuỗi đơn chứa, theo thứ tự từ đầu amino đến đầu carboxyl, (i) vùng chức năng gắn kết thứ hai, (ii) vùng bản lề, (iii) vùng cố định của globulin miễn dịch, (iv) trình tự liên kết ở đầu carboxyl, và (v) vùng chức năng gắn kết với CD3.

16. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 14, trong đó vùng chức năng gắn kết thứ hai bao gồm (a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch chứa LCDR1, LCDR2, và LCDR3, và (b) vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch chứa HCDR1, HCDR2, và HCDR3.

17. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 15, trong đó vùng bản lề thu được từ vùng bản lề của globulin miễn dịch.

18. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 15, trong đó trình tự liên kết ở đầu carboxyl bao gồm hoặc chứa trình tự nêu trong SEQ ID NO:196.

19. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 13, trong đó vùng cố định của globulin miễn dịch chứa các vùng chức năng CH2 và CH3 globulin miễn dịch của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 hoặc IgD.

20. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 19, trong đó vùng cố định của globulin miễn dịch chứa vùng chức năng CH2 IgG1 của người chứa các gốc thay thế L234A, L235A, G237A, và K322A, theo hệ đánh số EU.

21. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 14, trong đó protein gắn kết với CD3 cảm ứng tính gây độc tế bào của tế bào T được định hướng lại (redirected T-cell cytotoxicity - RTCC).

22. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 14, trong đó vùng chức năng gắn kết thứ hai là đoạn biến đổi chuỗi đơn (scFv).

23. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 14, trong đó vùng chức năng gắn kết thứ hai gắn kết với kháng nguyên có liên quan đến khối u.

24. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 23, trong đó protein gắn kết với CD3 cảm ứng sự phân giải phụ thuộc tế bào T của tế bào biểu hiện kháng nguyên có liên quan đến khối u.

25. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 23, trong đó kháng nguyên có liên quan đến khối u được chọn từ nhóm bao gồm PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, kháng nguyên glycoprotein A33 (gpA33), và CEA.

26. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, trong đó protein gắn kết với CD3 còn chứa vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch.

27. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 26, trong đó vùng chức năng heterodime hóa của globulin miễn dịch bao gồm vùng chức năng CH1 của globulin miễn dịch hoặc vùng chức năng CL của globulin miễn dịch.

28. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, trong đó protein gắn kết với CD3 là phân tử kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép chứa vùng chức năng gắn kết với CD3 và vùng chức năng gắn kết thứ hai, trong đó các vùng chức năng gắn kết được sắp xếp theo thứ tự VH CD3-VL CD3-vùng chức năng gắn kết thứ hai VH-vùng chức năng gắn kết thứ hai VL, VL CD3-VH CD3-vùng chức năng gắn kết thứ hai VH-vùng chức năng gắn kết thứ hai VL, vùng chức năng gắn kết thứ hai VH-vùng chức năng gắn kết thứ hai VL-VH CD3-

VL CD3 hoặc vùng chức năng gắn kết thứ hai VH-vùng chức năng gắn kết thứ hai VL-VL CD3-VH CD3.

29. Dược phẩm chứa protein gắn kết với CD3 theo điểm 1 và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

30. Protein gắn kết với CD3 mà là dime của hai protein giống nhau, trong đó mỗi protein là protein gắn kết với CD3 theo điểm 15.

31. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, trong đó

(a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch chứa trình tự nêu trong SEQ ID NO:88 và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch chứa trình tự nêu trong SEQ ID NO:86; hoặc

(b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch chứa trình tự nêu trong SEQ ID NO:89 và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch chứa trình tự nêu trong SEQ ID NO:86.

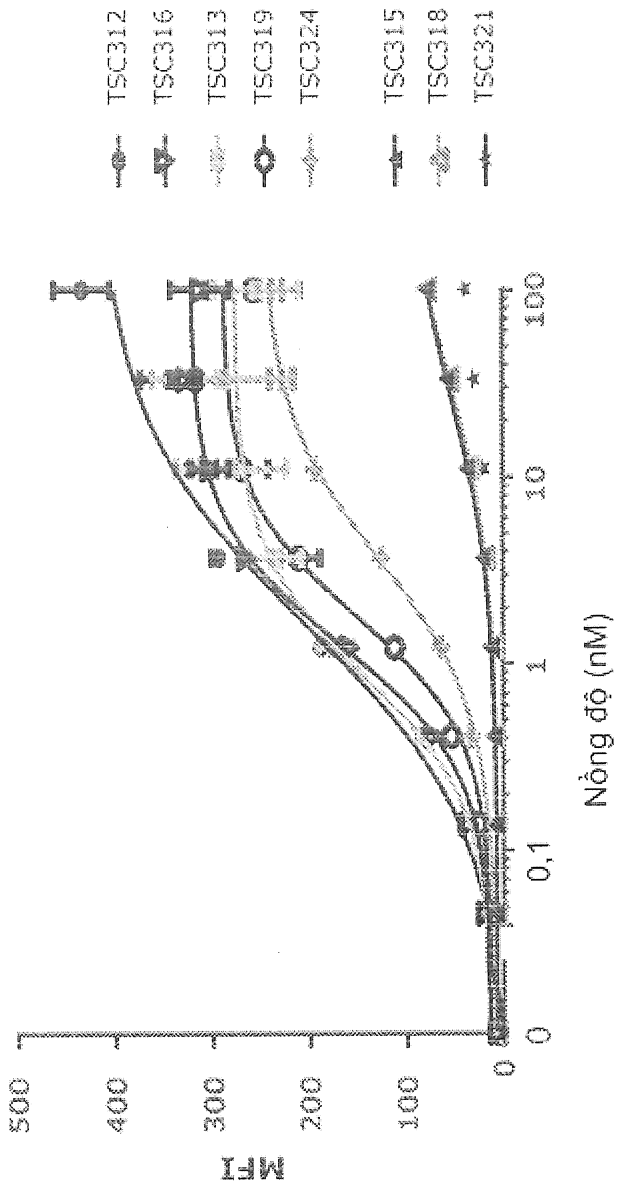
32. Protein gắn kết với CD3 theo điểm 1, trong đó

(a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin mà ít nhất 96% đồng nhất với trình tự nêu trong SEQ ID NO:88 và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin mà ít nhất 96% đồng nhất với trình tự nêu trong SEQ ID NO:86; hoặc

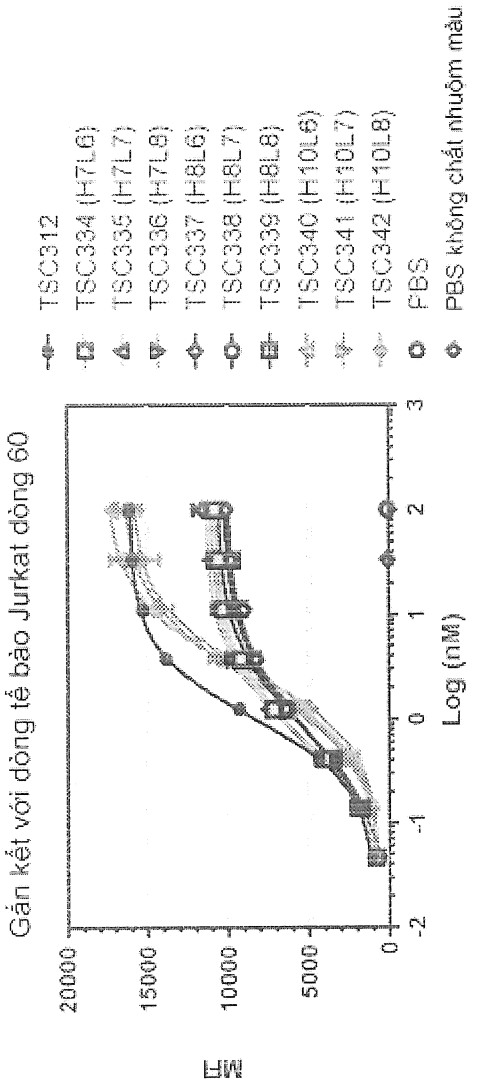
(b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin mà ít nhất 96% đồng nhất với trình tự nêu trong SEQ ID NO:89 và vùng biến đổi chuỗi nặng của globulin miễn dịch chứa trình tự axit amin mà ít nhất 96% đồng nhất với trình tự nêu trong SEQ ID NO:86.

FIG.1

Gắn kết với CD3 trên các tế bào T Jurkat



	EC_{50} để gắn kết với CD3
TSC312	1,7 +/- 0,4 nM
TSC313	0,87 +/- 0,3 nM
TSC315	na
TSC316	1,3 +/- 0,2 nM
TSC318	na
TSC319	1,8 +/- 0,4 nM
TSC321	na
TSC324	3,6 +/- 0,3 nM



	Phần trên		EC50	
	Trung bình	SEM	Trung bình	SEM
TSC312	16186	90	1,04	0,03
TSC334 (H7L6)	10839	95	0,70	0,04
TSC335 (H7L7)	11431	168	0,74	0,07
TSC336 (H7L8)	11133	151	0,67	0,06
TSC337 (H8L6)	10073	143	0,73	0,07
TSC338 (H8L7)	10702	142	0,86	0,07
TSC339 (H8L8)	10334	206	0,79	0,10
TSC340 (H10L6)	17626	80	2,76	0,05
TSC341 (H10L7)	15963	229	2,67	0,15
TSC342 (H10L8)	16702	461	2,32	0,25

FIG.2

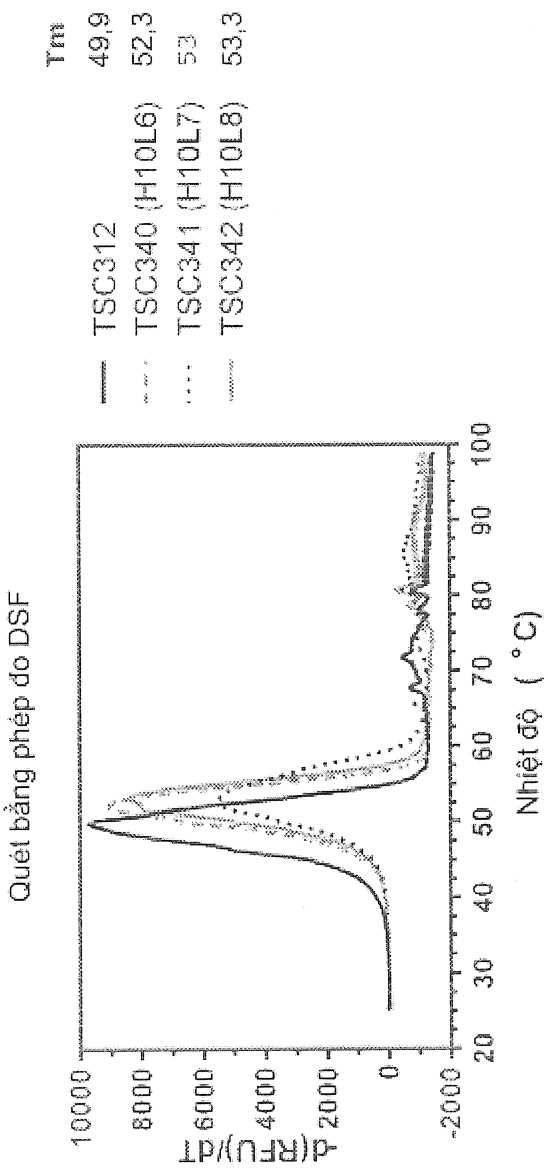

Quét bằng phép đo DSF
Tm
TSC312 49,9
TSC340 (H10L6) 52,3
TSC341 (H10L7) 53
TSC342 (H10L8) 53,3
d(RFU)/dT
Nhiệt độ (°C)
10000
8000
6000
4000
2000
0
-2000
20
30
40
50
60
70
80
90
100

FIG.3

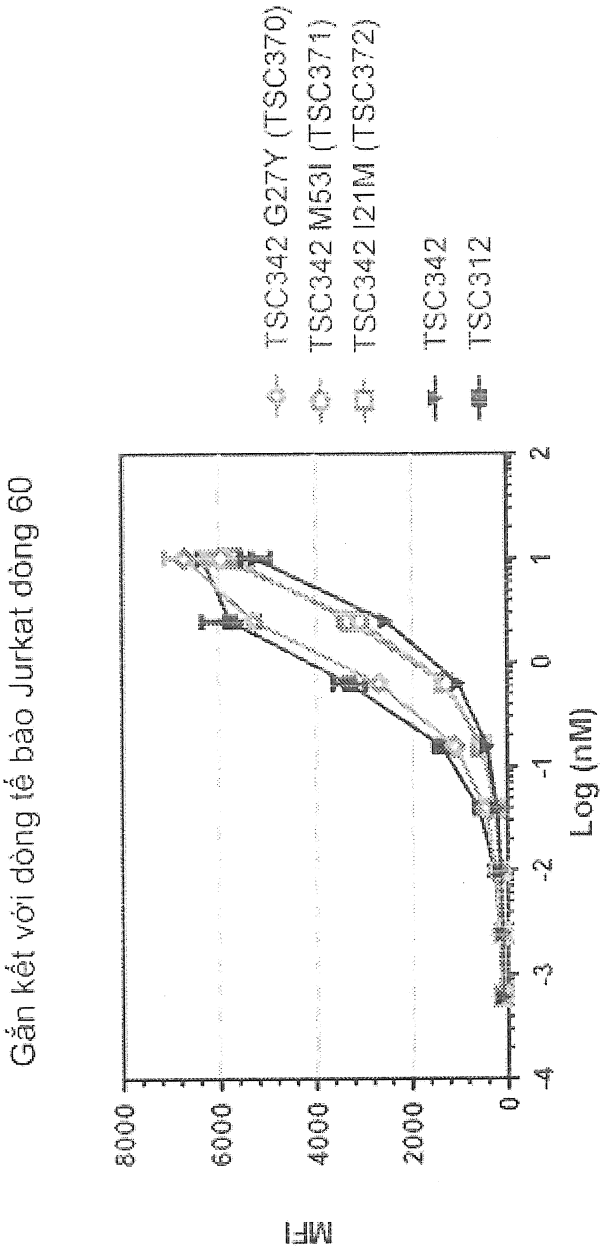

Gắn kết với dòng tế bào Jurkat dòng 60
TSC342 G27Y (TSC370)
TSC342 M53I (TSC371)
TSC342 I21M (TSC372)
TSC342
TSC312
MFI
8000
6000
4000
2000
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log (nM)

FIG.4

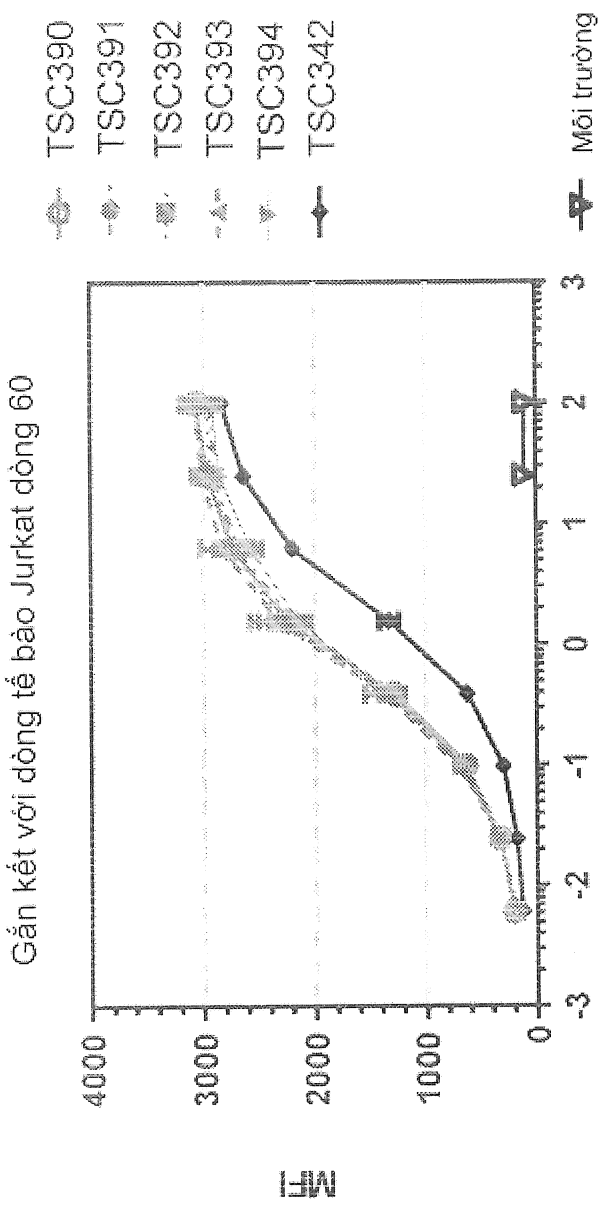
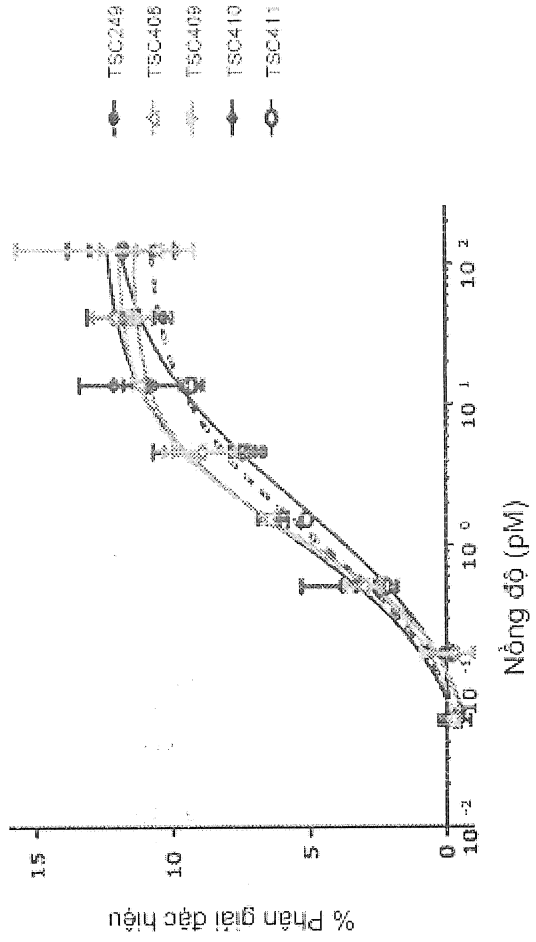

Gắn kết với dòng tế bào Jurkat dòng 60
TSC390
TSC391
TSC392
TSC393
TSC394
TSC342
Môi trường
MFI
4000
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
2
3
Log (nM)

FIG.5

FIG.6

Hoạt tính RTCC của các phân tử đặc hiệu kép PSMAxCD3 có các vùng CD3 biến đổi

Thử nghiệm giải phóng ^{51}Cr, 4 giờ, các tế bào đích C4-2B



	EC $_{50}$ đối với RTCC
TSC245	0,12 +/- 0,42 pM
TSC408	1,50 +/- 0,26 pM
TSC409	1,20 +/- 0,39 pM
TSC410	1,18 +/- 0,62 pM
TSC411	2,53 +/- 0,53 nM

FIG.7A

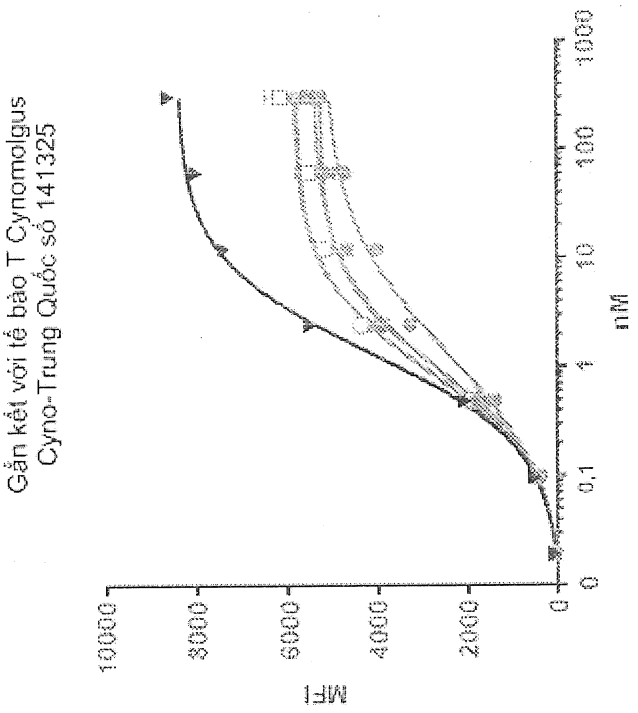

Gắn kết với tế bào T Cynomolgus
Cyno-Trung Quốc số 141325
MFI
nM
0
2000
4000
6000
8000
10000
0
0.1
1
10
100
1000

FIG.7B

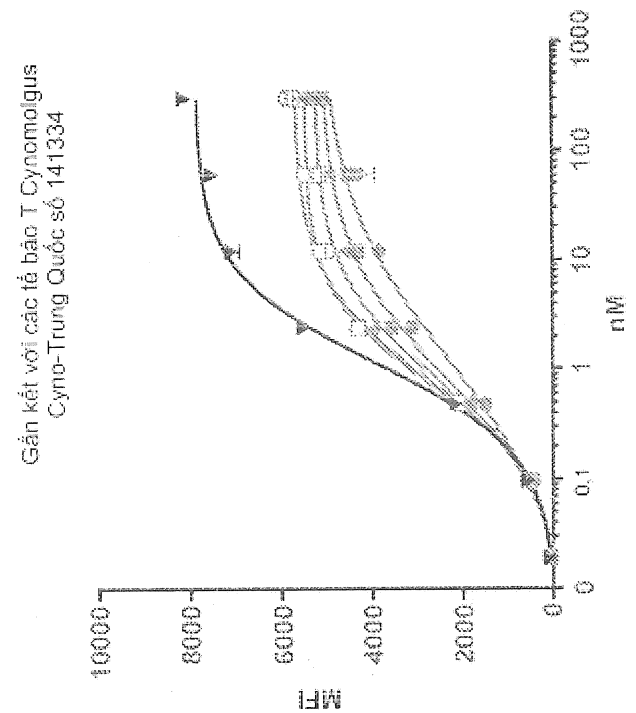

Gắn kết với các tế bào T Cynomolgus
Cyno-Trung Quốc số 141334
TSC249
TSC397
TSC408
TSC409
TSC410
TSC411
MFI
nM
0
2000
4000
6000
8000
10000
0
0.1
1
10
100
1000

FIG.8A

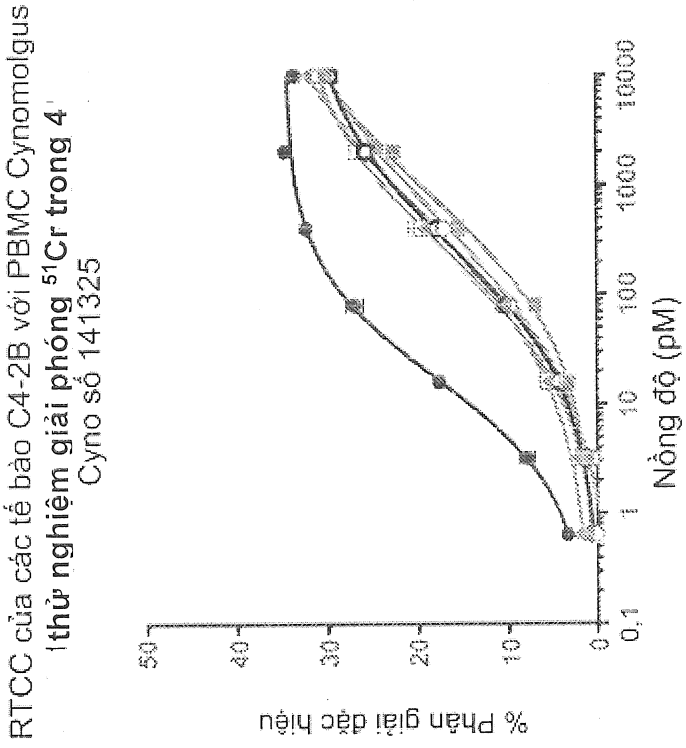
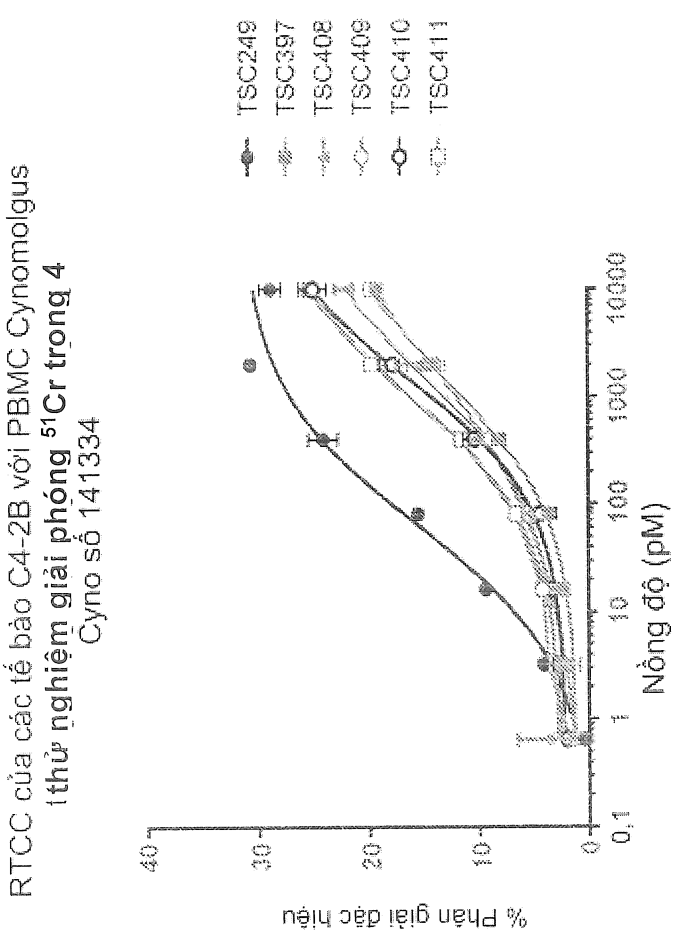

RTCC của các tế bào C4-2B với PBMC Cynomolgus
thử nghiệm giải phóng 51Cr trong 4
Cyno số 141325
% Phân giải đặc hiệu
Nồng độ (pM)
0
10
20
30
40
50
0,1
1
10
100
1000
10000

Fig.8B


RTCC của các tế bào C4-2B với PBMC Cynomolgus
thử nghiệm giải phóng 51Cr trong 4
Cyno số 141334
% Phân giải đặc hiệu
Nồng độ (pM)
TSC249
TSC397
TSC402
TSC409
TSC410
TSC411
0
10
20
30
40
0,1
1
10
100
1000
10000

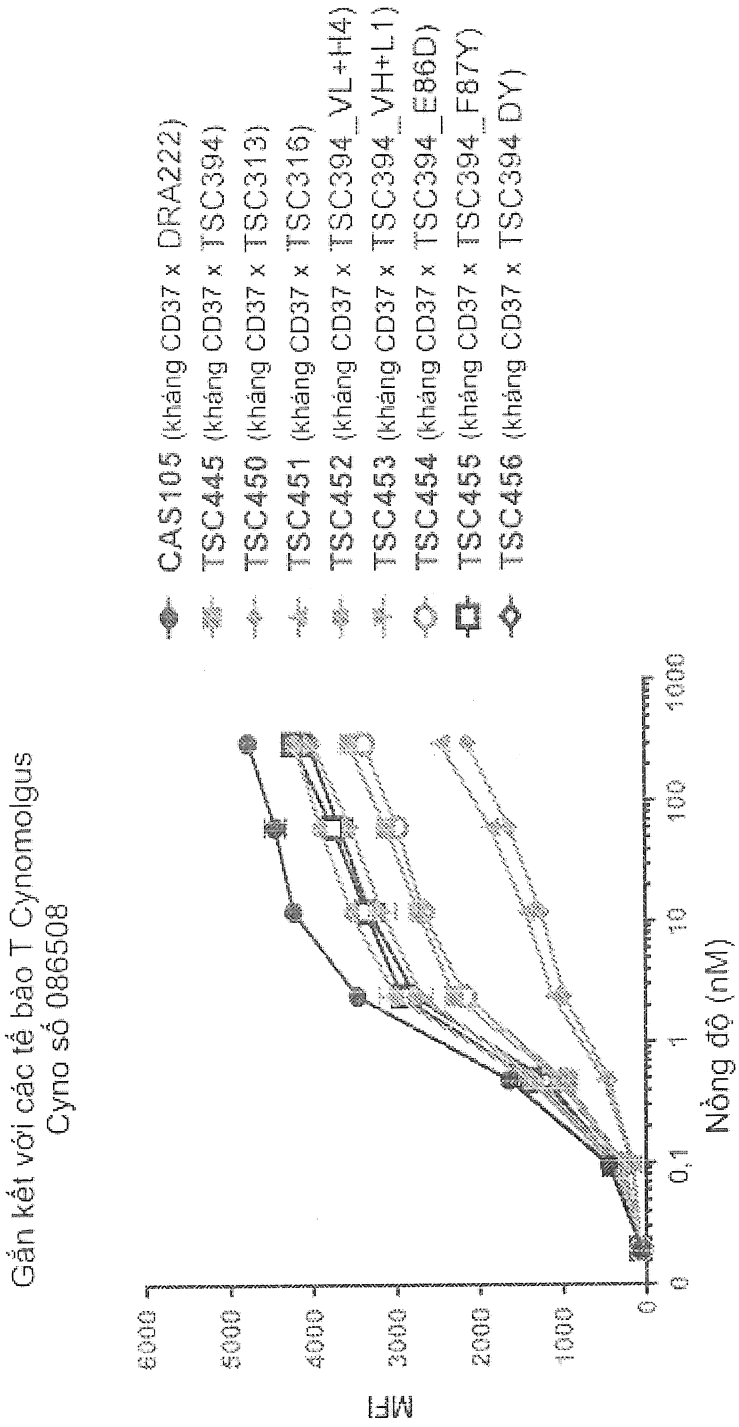
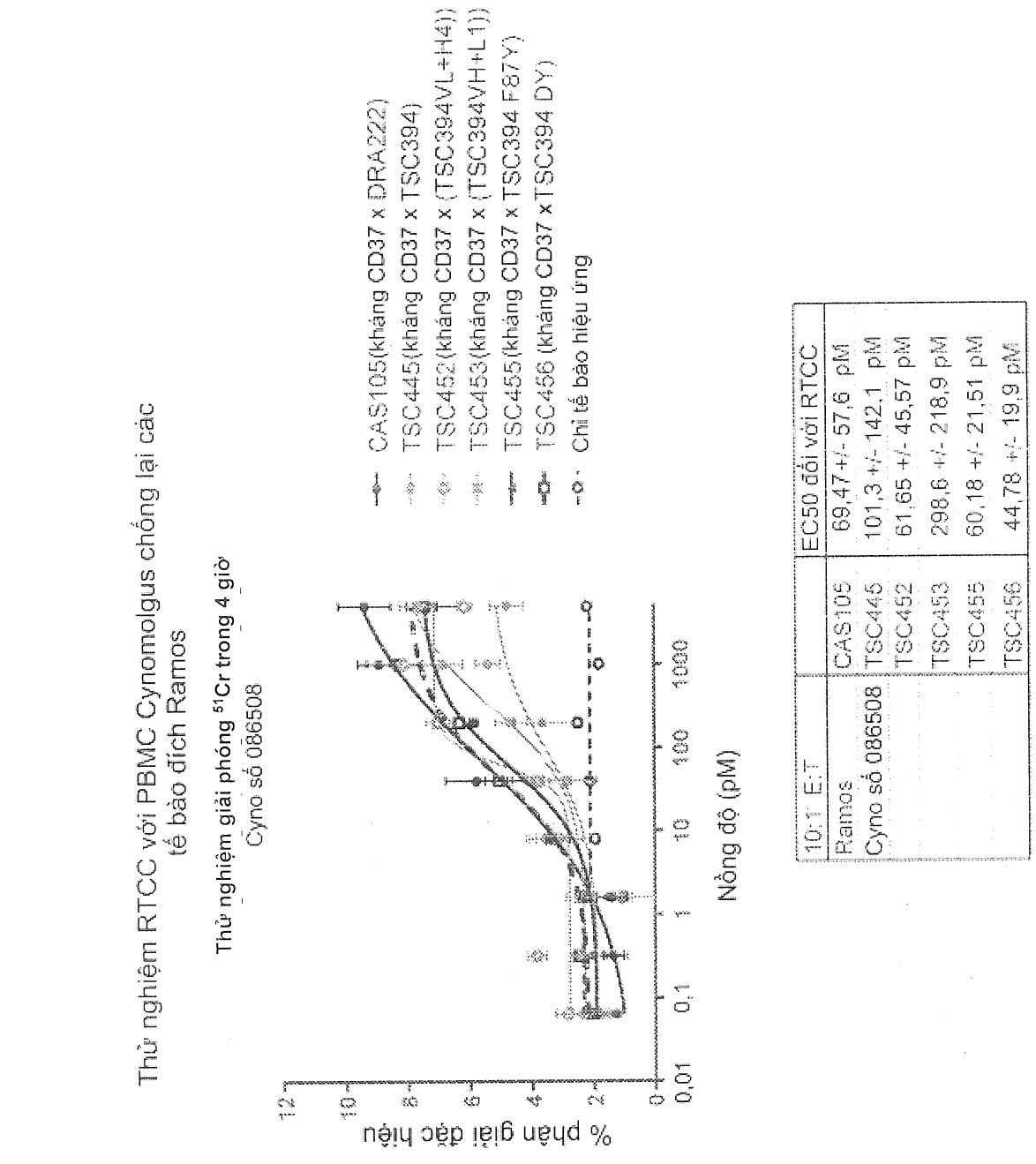

Gắn kết với các tế bào T Cynomolgus
Cyno số 086508
MFI
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0,1
1
10
100
1000
Nồng độ (nM)
CAS105 (kháng CD37 x DRA222)
TSC445 (kháng CD37 x TSC394)
TSC450 (kháng CD37 x TSC313)
TSC451 (kháng CD37 x TSC316)
TSC452 (kháng CD37 x TSC394_VL+H4)
TSC453 (kháng CD37 x TSC394_VH+L1)
TSC454 (kháng CD37 x TSC394_E86D)
TSC455 (kháng CD37 x TSC394_F87Y)
TSC456 (kháng CD37 x TSC394 DY)

FIG.9



10:1 E:T		EC50 đối với RTCC
Ramos	CAS105	69,47 +/- 57,6 pM
Cyno số 086508	TSC445	101,3 +/- 142,1 pM
	TSC452	61,65 +/- 45,57 pM
	TSC453	298,6 +/- 218,9 pM
	TSC455	60,18 +/- 21,51 pM
	TSC456	44,78 +/- 19,9 pM

FIG.10

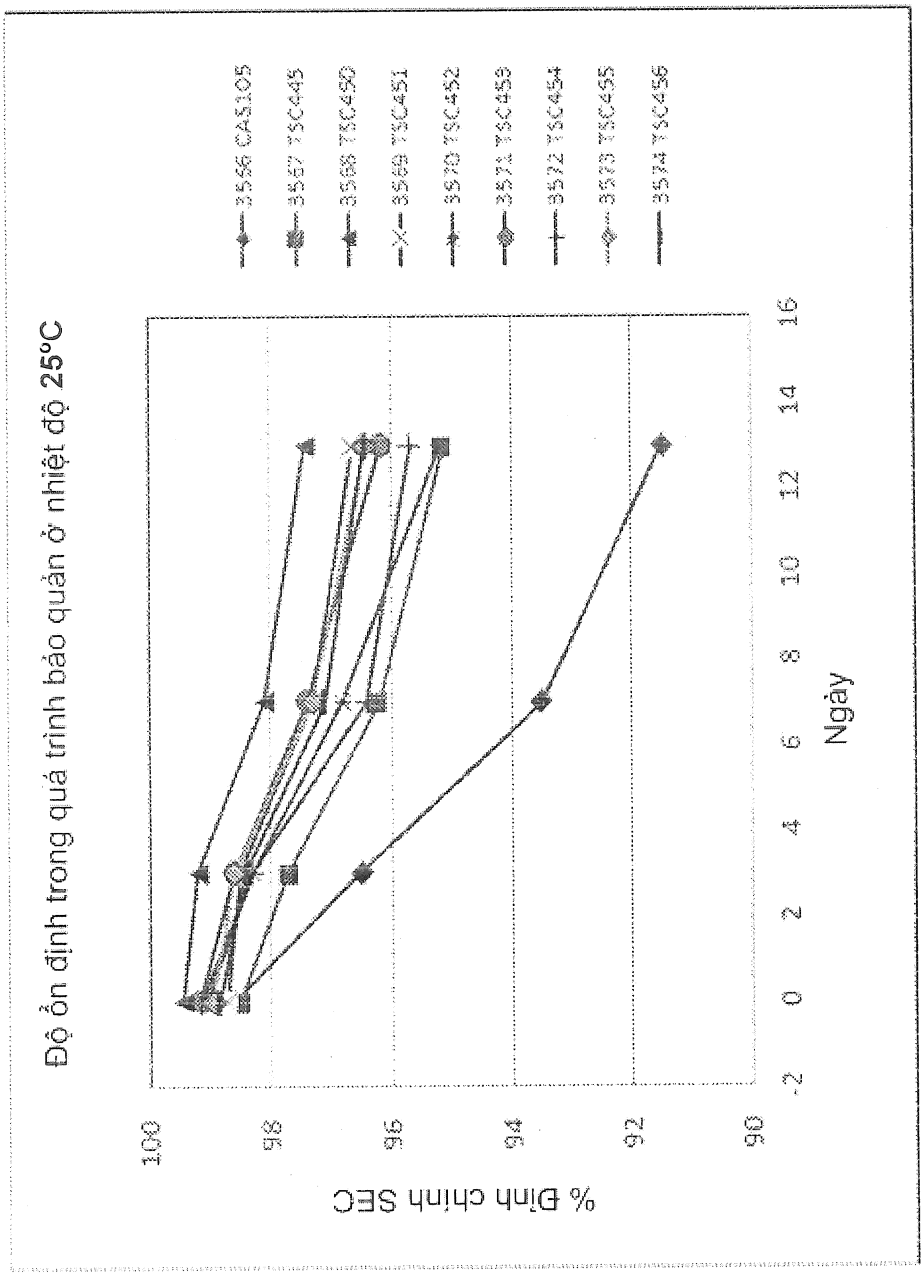

Độ ổn định trong quá trình bảo quản ở nhiệt độ 25°C
3566 CAS105
3567 TSC445
3568 TSC450
3569 TSC451
3570 TSC452
3571 TSC453
3572 TSC454
3573 TSC455
3574 TSC456
% Định chính SEC
100
98
96
94
92
90
-2
0
2
4
6
8
10
12
14
16
Ngày

FIG.11

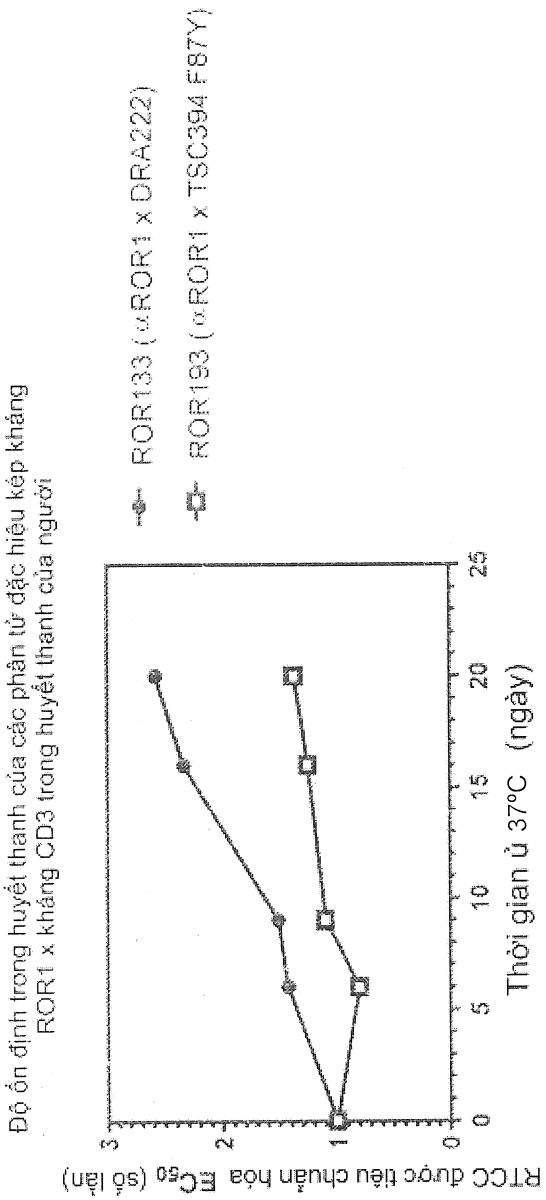

Độ ổn định trong huyết thanh của các phân tử đặc hiệu kép kháng
ROR1 x kháng CD3 trong huyết thanh của người
ROR133 (αROR1 x DRA222)
ROR193 (αROR1 x TSC394 F87Y)
RTCC được tiêu chuẩn hóa EC50 (số lần)
Thời gian ủ 37°C (ngày)
0
1
2
3
0
5
10
15
20
25

FIG.12

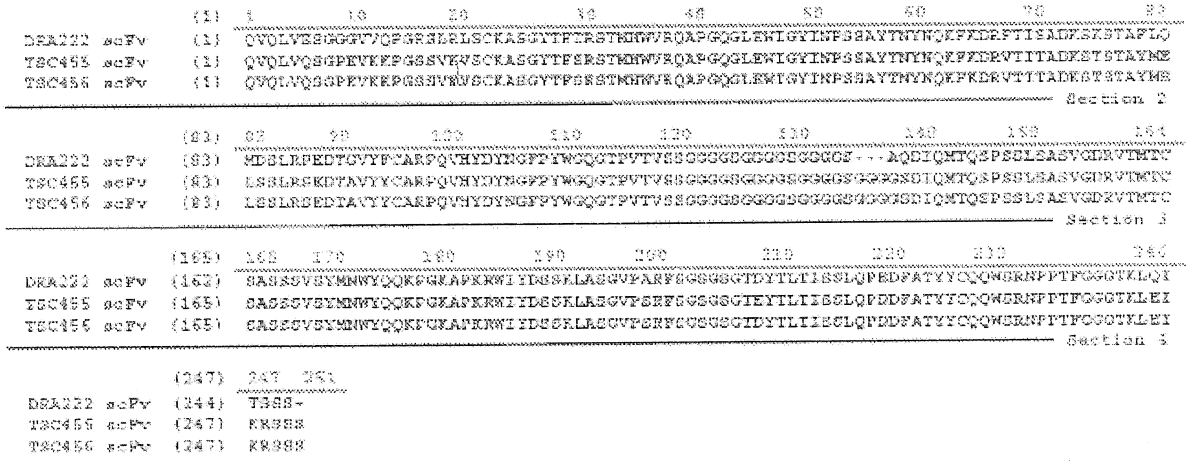

(1) 1 10 20 30 40 50 60 70 80
DRA222 scFv (1) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISADKSKSTAFLQ
TSC455 scFv (1) QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADKSTSTAYME
TSC456 scFv (1) QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADKSTSTAYME
Section 2
(83) 92 98 100 110 120 130 140 150 156
DRA222 scFv (83) MDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS---AQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTC
TSC455 scFv (83) LSSLRSKDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTC
TSC456 scFv (83) LSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTC
Section 3
(165) 162 170 180 190 200 210 220 230 246
DRA222 scFv (163) SASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSKNPPTFGQGTKLQI
TSC455 scFv (165) SASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSKNPFTFGQGTKLEI
TSC456 scFv (165) SASSSVSYMNWYQQKPGKATKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSKNPFTFGQGTKLEI
Section 4
(247) 247 251
DRA222 scFv (244) TSSS-
TSC455 scFv (247) KRSSS
TSC456 scFv (247) KRSSS

FIG.13

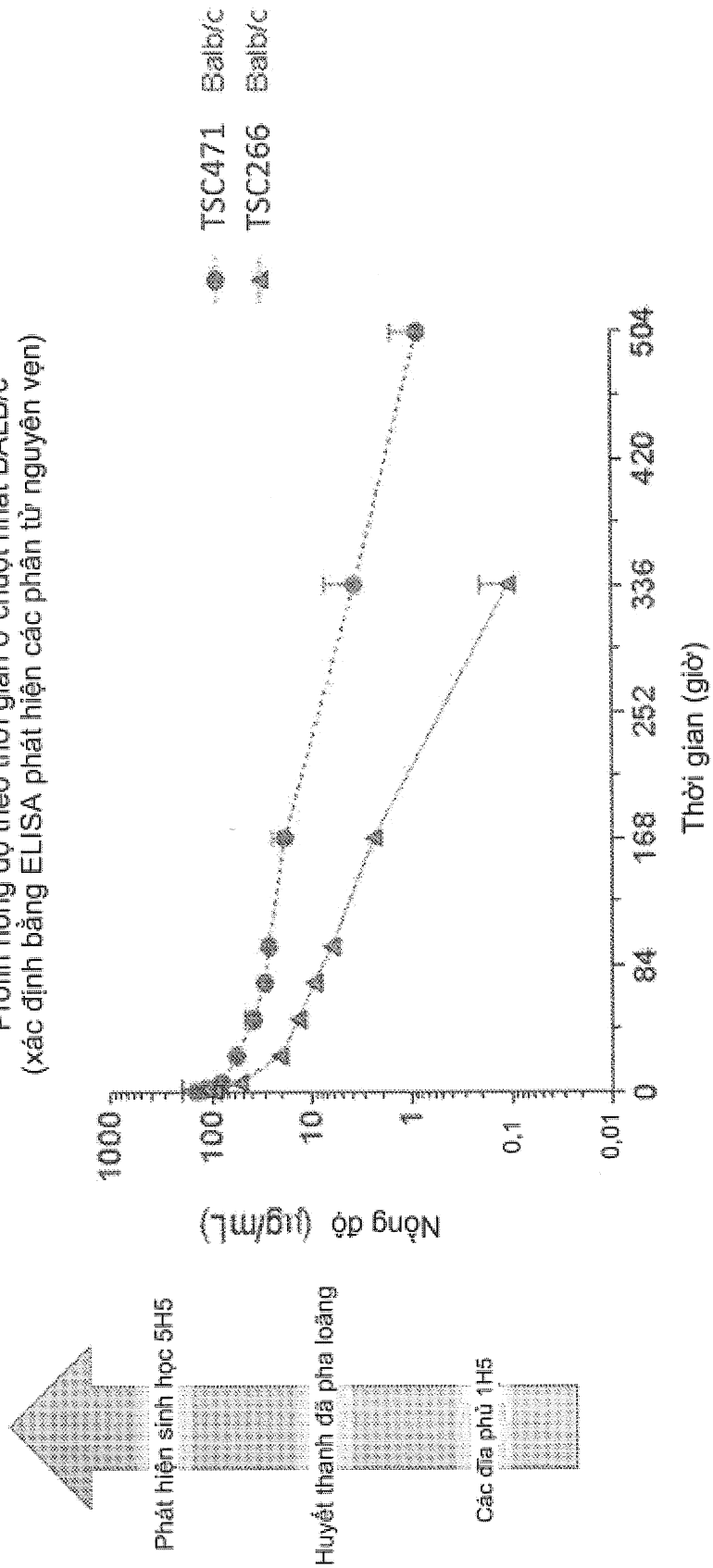
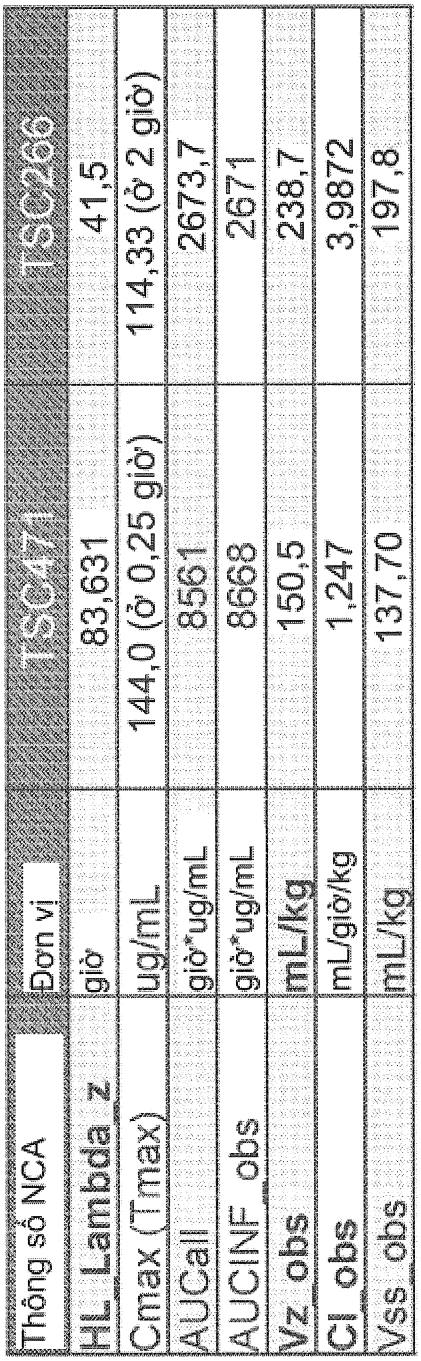

Profin nồng độ theo thời gian ở chuột nhắt BALB/c
(xác định bằng ELISA phát hiện các phân tử nguyên vẹn)
TSC471 Balb/c
TSC266 Balb/c
Nồng độ (µg/mL)
1000
100
10
1
0,1
0,01
0
84
168
252
336
420
504
Thời gian (giờ)
Phát hiện sinh học 5H5
Huyết thanh đã pha loãng
Các đĩa phủ 1H5

FIG.14



Thông số NCA	Đơn vị	TSC471	TSC246
HL_Lambda_z	giờ	83,631	41,5
Cmax (Tmax)	ug/mL	144,0 (ở 0,25 giờ)	114,33 (ở 2 giờ)
AUCall	giờ*ug/mL	8561	2673,7
AUCINF_obs	giờ*ug/mL	8668	2671
Vz_obs	mL/kg	150,5	238,7
Cl_obs	mL/giờ/kg	1,247	3,9872
Vss_obs	mL/kg	137,70	197,8

FIG.15

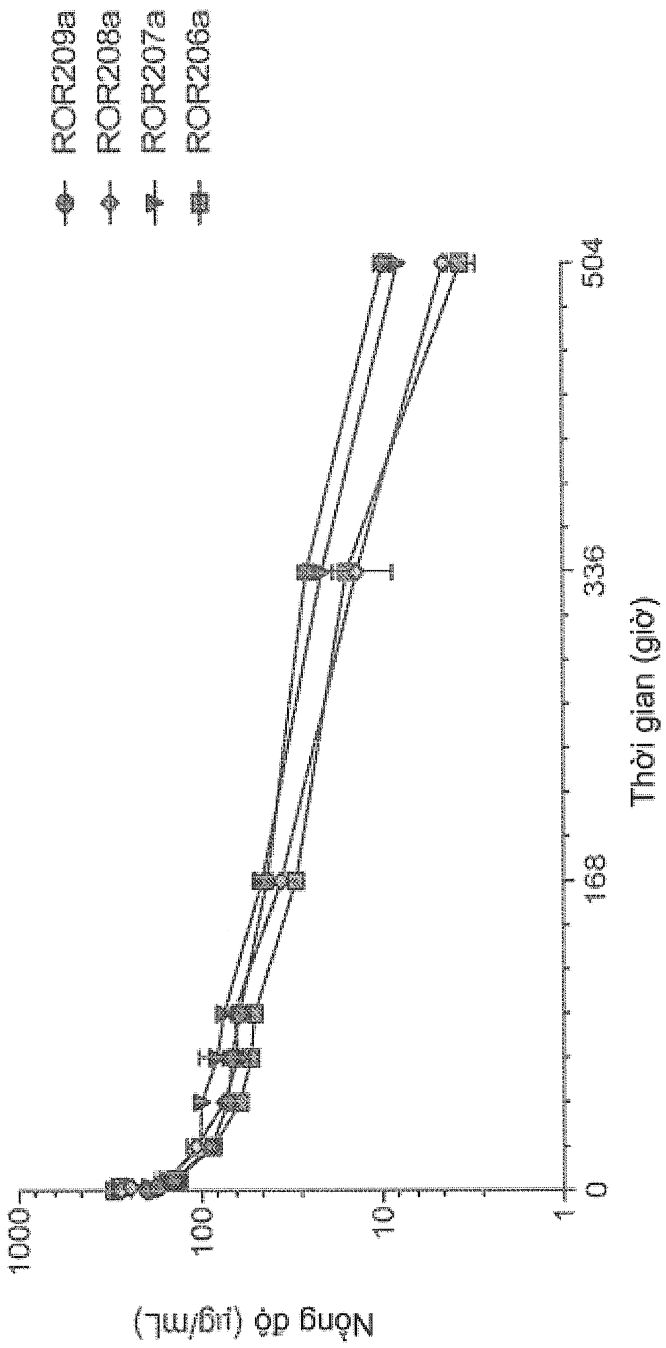

ROR209a
ROR208a
ROR207a
ROR206a
1000
100
10
1
0
168
336
504
Thời gian (giờ)
Nồng độ (µg/mL)

FIG.16

FIG.17A

Ước lượng thông số	HL	Cmax	AUC tổng số	AUC inf	Thể tích	Độ thanh thải
Đơn vị	giờ	ug/mL	giờ*ug/mL	giờ*ug/mL	mL/kg	mL/giờ/kg
ROR206a	116,8	306,3	16306	16920	100,1	0,594
ROR207a	128,5	280,6	22617	24113	78,1	0,421
ROR208a	112,1	278,7	18545	19279	87,4	0,540
ROR209a	163,3	198,2	20941	23252	107,8	0,458

FIG.17B

Ước lượng thông số	CL	CLD2	V1	V2	Alpha HL	Beta HL	AUC
Đơn vị	mL/giờ/kg	mL/giờ/kg	mL/kg	mL/kg	giờ	giờ	giờ*ug/mL
ROR206a	0,635	4,197	29,9	70,3	3,22	117,8	15818
ROR207a	0,440	6,165	35,6	44,6	2,18	129,2	23042
ROR208a	0,581	3,940	35,6	49,9	3,48	107,3	17926
ROR209a	0,469	3,069	53,5	56,0	5,93	168,3	22666

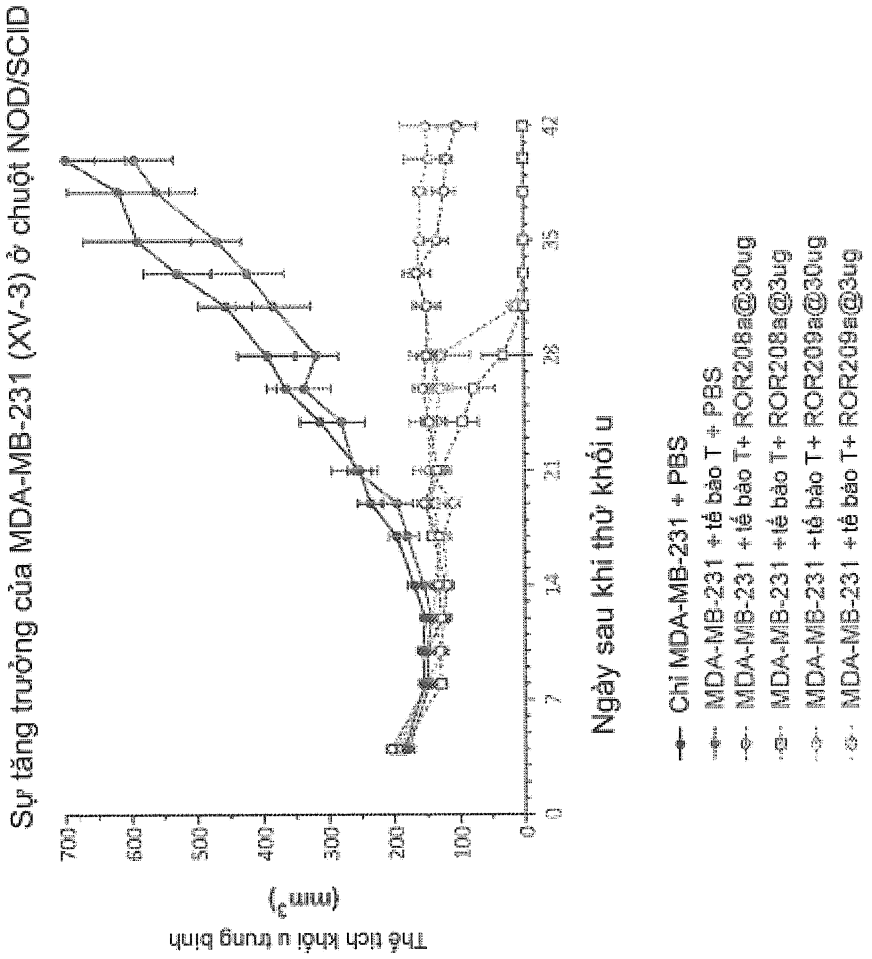
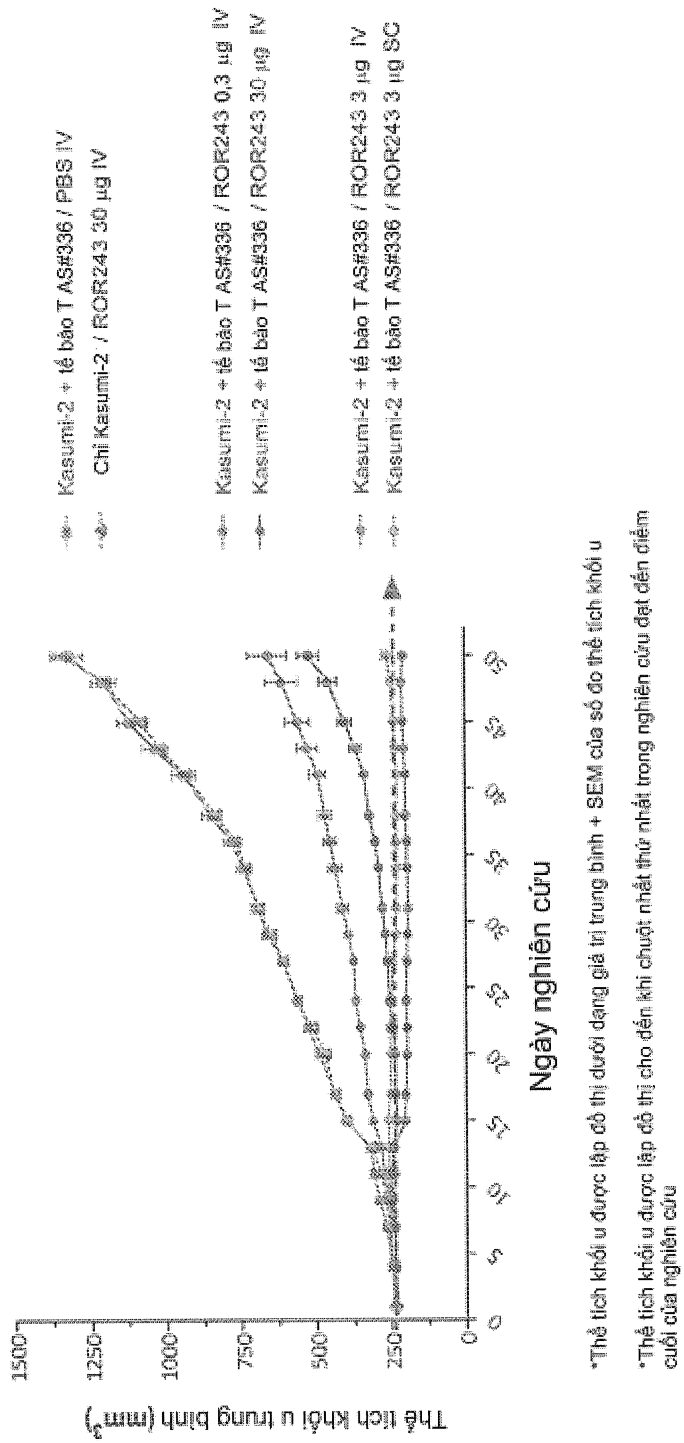

Sự tăng trưởng của MDA-MB-231 (XV-3) ở chuột NOD/SCID
Thể tích khối u trung bình
(mm³)
700
600
500
400
300
200
100
0
0
7
14
21
28
35
42
Ngày sau khi thử khối u
Chỉ MDA-MB-231 + PBS
MDA-MB-231 + tế bào T + PBS
MDA-MB-231 + tế bào T+ ROR208a@30ug
MDA-MB-231 +tế bào T+ ROR208a@3ug
MDA-MB-231 +tế bào T+ ROR209a@30ug
MDA-MB-231 +tế bào T+ ROR209a@3ug

FIG.18

FIG.19



*Thể tích khối u được lập đồ thị dưới dạng giá trị trung bình + SEM của số đo thể tích khối u

*Thể tích khối u được lập đồ thị cho đến khi chuột nhắt thứ nhất trong nghiên cứu đạt đến điểm cuối của nghiên cứu

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> APTEVO RESEARCH AND DEVELOPMENT LLC
Tan, Philip
Blankenship, John W.

<120> PROTEIN GẮN KẾT VỚI CD3 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA PROTEIN NÀY
<130> APVO-052/01WO
<150> US 62/221,190
<151> 21-09-2015
<160> 222
<170> PatentIn phiên bản 3.5
<210> 1
<211> 1560
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc DRA222 (TSC311 hoặc TSC312)
<400> 1

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt ggagtctggg 840
ggcggagtgg tgcagcctgg gcggtcactg aggctgtcct gcaaggcttc tggctacacc 900
tttactagat ctacgatgca ctgggtaagg caggcccctg gacaaggtct ggaatggatt 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacaggttc 1020
acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca gccttcctgc agatggacag cctgaggccc 1080
gaggacaccg gcgtctattt ctgtgcacgg ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaagggac tcccgtcact gtctctagcg gtggcggagg gtctgggggt 1200
ggcggatccg gaggtggtgg ctctgcacaa gacatccaga tgacccagtc tccaagcagc 1260
ctgtctgcaa gcgtggggga cagggtcacc atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt 1320
tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc aaggcccca aaagatggat ttatgactca 1380
tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc ttcagtggca gtgggtctgg gaccgactat 1440
accctcacaa tcagcagcct gcagcccgaa gatttcgcca cttattactg ccagcagtgg 1500
agtcgtaacc cacccacgtt cggaggggg accaagctac aaattacatc ctccagctaa 1560

<210> 2

<211> 499
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc DRA222 (TSC311 hoặc TSC312)
<400> 2

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe

305 310 315 320
Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp
325 330 335
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
385 390 395 400
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
405 410 415
Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
420 425 430
Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
435 440 445
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile
450 455 460
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
465 470 475 480
Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
485 490 495
Ser Ser Ser

<210> 3
<211> 1569
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H7L1 (TSC313)
<400> 3
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440
accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggga ccaagctaca aattacatcc 1560
tccagctaa 1569

<210> 4
<211> 502
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H7L1 (TSC313)
<400> 4

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
485 490 495
Gln Ile Thr Ser Ser Ser
500

<210> 5
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Vùng gắn kết CD3 H7L4 (TSC314)
<400> 5
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
<210> 6
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H7L4 (TSC314)
<400> 6
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 7
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H7L5 (TSC315)
<400> 7

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 8

<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H7L5 (TSC315)
<400> 8

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val

305 310 315 320
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 9
<211> 1569
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H8L1 (TSC316)
<400> 9

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440
accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggggga ccaagctaca aattacatcc 1560
tccagctaa 1569

<210> 10
<211> 502
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H8L1 (TSC316)
<400> 10

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
485 490 495
Gln Ile Thr Ser Ser Ser
500

<210> 11
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H8L4 (TSC317)
<400> 11
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
<210> 12
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H8L4 (TSC317)
<400> 12
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 13
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H8L5 (TSC318)
<400> 13

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 14

<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H8L5 (TSC318)
<400> 14

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val

305 310 315 320
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 15
<211> 1569
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H9L1 (TSC319)
<400> 15

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900
tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440
accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggga ccaagctaca aattacatcc 1560
tccagctaa 1569

<210> 16
<211> 502
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H9L1 (TSC319)
<400> 16

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
485 490 495
Gln Ile Thr Ser Ser Ser
500

<210> 17
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H9L4 (TSC320)
<400> 17
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900
tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
<210> 18
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H9L4 (TSC320)
<400> 18
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 19
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H9L5 (TSC321)
<400> 19

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900
tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 20

<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H9L5 (TSC321)
<400> 20

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val

305 310 315 320
Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 21
<211> 1569
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H10L1 (TSC322)
<400> 21

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440
accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggggga ccaagctaca aattacatcc 1560
tccagctaa 1569

<210> 22
<211> 502
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H10L1 (TSC322)
<400> 22

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
485 490 495
Gln Ile Thr Ser Ser Ser
500

<210> 23
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H10L4 (TSC323)
<400> 23
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
<210> 24
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H10L4 (TSC323)
<400> 24
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 25
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H10L5 (TSC324)
<400> 25

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 26

<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H10L5 (TSC324)
<400> 26

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val

305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 27
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H7L6 (TSC334)
<400> 27

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 28
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H7L6 (TSC334)
<400> 28

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 29
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H7L7 (TSC335)
<400> 29
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
<210> 30
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H7L7 (TSC335)
<400> 30
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Leu Ala Pro Arg Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 31
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H7L8 (TSC336)
<400> 31

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020
accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080
gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 32

<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H7L8 (TSC336)
<400> 32

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val

305 310 315 320
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 33
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H8L6 (TSC337)
<400> 33

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 34
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H8L6 (TSC337)
<400> 34

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 35
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H8L7 (TSC338)
<400> 35
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
<210> 36
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H8L7 (TSC338)
<400> 36
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Leu Ala Pro Arg Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 37
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H8L8 (TSC339)
<400> 37

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900
ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 38

<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H8L8 (TSC339)
<400> 38

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val

305 310 315 320
Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 39
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H10L6 (TSC340)
<400> 39

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440
acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 40
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H10L6 (TSC340)
<400> 40

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 41
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H10L7 (TSC341)
<400> 41
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260
ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440
acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500
cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
<210> 42
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H10L7 (TSC341)
<400> 42
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Leu Ala Pro Arg Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 43
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H10L8 (TSC342)
<400> 43

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 44

<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 Fc H10L8 (TSC342)
<400> 44

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val

305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 45
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC370
<400> 45

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 46
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC370
<400> 46

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 47
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Vùng gắn kết CD3 TSC371
<400> 47
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572
<210> 48
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC371
<400> 48
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 49
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC372
<400> 49

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 50

<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC372
<400> 50

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val

305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 51
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC390
<400> 51

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 52
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC390
<400> 52

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 53
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Vùng gắn kết CD3 TSC391
<400> 53
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 54
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC391
<400> 54

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 55
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC392
<400> 55

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 56

<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC392
<400> 56

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val

305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 57
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC393
<400> 57

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 58
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC393
<400> 58

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 59
<211> 1572
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Vùng gắn kết CD3 TSC394
<400> 59
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360
ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagccccca cgagaaaacc 420
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780
acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840
cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900
ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960
ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020
acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080
gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140
ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200
ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320
agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380
tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440
acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500
caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560
tcctccagct aa 1572

<210> 60
<211> 503
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC394
<400> 60

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn
225 230 235 240
Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu
245 250 255
Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
260 265 270
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
290 295 300
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
305 310 315 320
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
325 330 335
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
340 345 350
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
385 390 395 400
Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
405 410 415
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
420 425 430

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
435 440 445
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
450 455 460
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
485 490 495
Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
500

<210> 61
<211> 2301
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA X kháng CD3 TSC408
<400> 61

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840
gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 900
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560
caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620
ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680

gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800
ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920
tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980
acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat cacttgcagt 2040
gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100
agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160
ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220
tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280
atcaaacggt cctccagcta a 2301

<210> 62
<211> 746
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA X kháng CD3 TSC408
<400> 62

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45
His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175
Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly

```
    210                 215                 220
Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225                 230                 235                 240
Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
            340                 345                 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
    370                 375                 380
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
465                 470                 475                 480
Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
                485                 490                 495
Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
            500                 505                 510
Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr
        515                 520                 525
Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
    530                 535                 540
Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
545                 550                 555                 560
Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
                565                 570                 575
```

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
580 585 590
Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
595 600 605
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
625 630 635 640
Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
645 650 655
Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln
660 665 670
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys
675 680 685
Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
690 695 700
Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr
705 710 715 720
Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
725 730 735
Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
740 745

<210> 63
<211> 2301
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA X kháng CD3 TSC409
<400> 63

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840
gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 900
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560
caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620
ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680
gagtggatgg gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800
ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920
tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980
acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt 2040
gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100
agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160
ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220
tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280
atcaaacggt cctccagcta a 2301

<210> 64
<211> 746
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA X kháng CD3 TSC409
<400> 64

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45
His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val

```
        115                 120                 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
    130                 135                 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145                 150                 155                 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
                165                 170                 175
Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
            180                 185                 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
    210                 215                 220
Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225                 230                 235                 240
Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
            340                 345                 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
    370                 375                 380
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
465                 470                 475                 480
```

Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
485 490 495
Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
500 505 510
Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr
515 520 525
Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
530 535 540
Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
545 550 555 560
Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
565 570 575
Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
580 585 590
Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
595 600 605
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
625 630 635 640
Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
645 650 655
Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln
660 665 670
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys
675 680 685
Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
690 695 700
Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr
705 710 715 720
Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
725 730 735
Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
740 745

<210> 65
<211> 2301
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA X kháng CD3 TSC410
<400> 65
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840
gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 900
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560
caatctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620
ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680
gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800
ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920
tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980
acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt 2040
gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100
agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160
ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220
tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280
atcaaacggt cctccagcta a 2301

<210> 66
<211> 746
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA X kháng CD3 TSC410
<400> 66

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr

```
                20                  25                  30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
        35                  40                  45
His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
            100                 105                 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
        115                 120                 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
    130                 135                 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145                 150                 155                 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
                165                 170                 175
Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
            180                 185                 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
    210                 215                 220
Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225                 230                 235                 240
Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
            340                 345                 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
    370                 375                 380
```

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
465 470 475 480
Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
485 490 495
Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
500 505 510
Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr
515 520 525
Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
530 535 540
Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
545 550 555 560
Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
565 570 575
Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
580 585 590
Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
595 600 605
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
625 630 635 640
Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
645 650 655
Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln
660 665 670
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys
675 680 685
Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
690 695 700
Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr
705 710 715 720
Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
725 730 735
Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser

740 745

<210> 67
<211> 2301
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA X kháng CD3 TSC411
<400> 67

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840
gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 900
atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
tcccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560
caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620
ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680
gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800
ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920
tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980
acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt 2040
gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100
agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160
ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220

tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280
atcaaacggt cctccagcta a 2301

<210> 68
<211> 746
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA X kháng CD3 TSC411
<400> 68

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45
His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175
Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220
Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
340 345 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
465 470 475 480
Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
485 490 495
Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
500 505 510
Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr
515 520 525
Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
530 535 540
Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
545 550 555 560
Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
565 570 575
Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
580 585 590
Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
595 600 605
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
625 630 635 640
Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr

645 650 655

Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln

660 665 670

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys

675 680 685

Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

690 695 700

Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr

705 710 715 720

Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly

725 730 735

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser

740 745

<210> 69

<211> 2313

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3 CAS105

<400> 69

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggcctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct gggggcggag tggtgcagcc tgggcggtca 1620
ctgaggctgt cctgcaaggc ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggta 1680
aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacagg ttcacaatca gcgcagacaa atccaagagc 1800
acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg cccgaggaca ccggcgtcta tttctgtgca 1860
cggccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg gactcccgtc 1920
actgtctcta gcggtggcgg agggtctggg ggtggcggat ccggaggtgg tggctctgca 1980
caagacatcc agatgaccca gtctccaagc agcctgtctg caagcgtggg ggacagggtc 2040
accatgacct gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtacca gcagaagccg 2100
ggcaaggccc ccaaaagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg agtccctgct 2160
cgcttcagtg gcagtgggtc tgggaccgac tataccctca caatcagcag cctgcagccc 2220
gaagatttcg ccacttatta ctgccagcag tggagtcgta acccacccac gttcggaggg 2280
gggaccaagc tacaaattac atcctccagc taa 2313

<210> 70
<211> 750
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng cd37 X kháng CD3 CAS105
<400> 70

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 Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys 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 Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
130 135 140
Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145 150 155 160
Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
165 170 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
180 185 190

Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
245 250 255
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
260 265 270
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
275 280 285
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
290 295 300
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305 310 315 320
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
325 330 335
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
340 345 350
Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
355 360 365
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
420 425 430
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480
Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
485 490 495
Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
500 505 510
Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser
515 520 525
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
530 535 540
Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr

545 550 555 560
Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
565 570 575
Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu
580 585 590
Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
595 600 605
Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
610 615 620
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
625 630 635 640
Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
645 650 655
Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
660 665 670
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
675 680 685
Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
690 695 700
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705 710 715 720
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
725 730 735
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
740 745 750

<210> 71
<211> 2325
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3 TSC445
<400> 71
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggcccttttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860
agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920
accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980
ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040
gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160
gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt tcactctcac catcagcagc 2220
ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

<210> 72
<211> 754
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3 TSC445
<400> 72

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 Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys 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 Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
130 135 140
Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145 150 155 160
Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
165 170 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
180 185 190
Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
245 250 255
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
260 265 270
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
275 280 285
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
290 295 300
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305 310 315 320
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
325 330 335
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
340 345 350
Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
355 360 365
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
420 425 430
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

```
    450                 455                 460
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480
Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
                485                 490                 495
Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro
            500                 505                 510
Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
        515                 520                 525
Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
    530                 535                 540
Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
545                 550                 555                 560
Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
                565                 570                 575
Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
            580                 585                 590
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
        595                 600                 605
Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    610                 615                 620
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
625                 630                 635                 640
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
                645                 650                 655
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
            660                 665                 670
Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
        675                 680                 685
Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
    690                 695                 700
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705                 710                 715                 720
Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
                725                 730                 735
Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
            740                 745                 750
Ser Ser
```

<210> 73
<211> 2325
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3 TSC452

<400> 73
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggcccttttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct gggggcggag tggtgcagcc tgggcggtca 1620
ctgaggctgt cctgcaaggc ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggta 1680
aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacagg ttcacaatca gcgcagacaa atccaagagc 1800
acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg cccgaggaca ccggcgtcta tttctgtgca 1860
cggccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg gactcccgtc 1920
actgtctcta gcggtggcgg agggtctggg ggtggcggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980
ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040
gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160
gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt tcactctcac catcagcagc 2220
ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325
<210> 74
<211> 754
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3 TSC452
<400> 74

```
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 Gly Tyr
            20                  25                  30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys 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 Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
    130                 135                 140
Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145                 150                 155                 160
Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
                165                 170                 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
            180                 185                 190
Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
    210                 215                 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
                245                 250                 255
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
            260                 265                 270
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
```

```
            340                 345                 350
Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385                 390                 395                 400
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
                405                 410                 415
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
            420                 425                 430
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
        435                 440                 445
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
    450                 455                 460
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480
Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
                485                 490                 495
Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
            500                 505                 510
Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser
        515                 520                 525
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
    530                 535                 540
Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
545                 550                 555                 560
Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp
                565                 570                 575
Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu
            580                 585                 590
Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
        595                 600                 605
Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
    610                 615                 620
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
625                 630                 635                 640
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
                645                 650                 655
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
            660                 665                 670
Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
        675                 680                 685
Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
    690                 695                 700
```

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705 710 715 720
Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
725 730 735
Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
740 745 750
Ser Ser

<210> 75
<211> 2322
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3 TSC453
<400> 75

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggcccttttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860
agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920
accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggaggtgg tggctctggt 1980
ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccaagca gcctgtctgc aagcgtgggg 2040
gacagggtca ccatgacctg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtaccag 2100
cagaagccgg gcaaggcccc caaaagatgg atttatgact catccaaact ggcttctgga 2160
gtccctgctc gcttcagtgg cagtgggtct gggaccgact ataccctcac aatcagcagc 2220
ctgcagcccg aagatttcgc cacttattac tgccagcagt ggagtcgtaa cccacccacg 2280
ttcggagggg ggaccaagct acaaattaca tcctccagct aa 2322

<210> 76
<211> 753
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3 TSC453
<400> 76

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 Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys 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 Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
130 135 140
Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145 150 155 160
Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
165 170 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
180 185 190
Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly

225 230 235 240
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
245 250 255
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
260 265 270
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
275 280 285
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
290 295 300
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305 310 315 320
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
325 330 335
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
340 345 350
Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
355 360 365
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
420 425 430
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480
Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
485 490 495
Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro
500 505 510
Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
515 520 525
Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
530 535 540
Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
545 550 555 560
Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
565 570 575
Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
580 585 590

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
595 600 605
Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
610 615 620
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
625 630 635 640
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
645 650 655
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
660 665 670
Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
675 680 685
Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg
690 695 700
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705 710 715 720
Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
725 730 735
Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser
740 745 750
Ser

<210> 77
<211> 2325
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3 TSC454
<400> 77
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggcccttttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860
agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920
accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980
ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040
gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160
gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagc 2220
ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

<210> 78
<211> 754
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3 TSC454
<400> 78

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 Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys 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 Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

```
        115                 120                 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
    130                 135                 140
Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145                 150                 155                 160
Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
                165                 170                 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
            180                 185                 190
Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
    210                 215                 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
                245                 250                 255
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
            260                 265                 270
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350
Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
    370                 375                 380
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385                 390                 395                 400
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
                405                 410                 415
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
            420                 425                 430
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
        435                 440                 445
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
    450                 455                 460
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465                 470                 475                 480
```

Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
485 490 495
Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro
500 505 510
Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
515 520 525
Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
530 535 540
Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
545 550 555 560
Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
565 570 575
Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
580 585 590
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
595 600 605
Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
610 615 620
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
625 630 635 640
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
645 650 655
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
660 665 670
Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
675 680 685
Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
690 695 700
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705 710 715 720
Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
725 730 735
Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
740 745 750
Ser Ser

<210> 79
<211> 2325
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3 TSC455
<400> 79
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggcctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860
agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920
accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980
ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040
gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160
gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt atactctcac catcagcagc 2220
ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

<210> 80
<211> 754
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3 TSC455
<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 Gly Tyr
            20                  25                  30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys 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 Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
    130                 135                 140
Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145                 150                 155                 160
Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
                165                 170                 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
            180                 185                 190
Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
        195                 200                 205
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
    210                 215                 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
                245                 250                 255
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
            260                 265                 270
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
        275                 280                 285
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
    290                 295                 300
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305                 310                 315                 320
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
                325                 330                 335
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
            340                 345                 350
Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
        355                 360                 365
```

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
420 425 430
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480
Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
485 490 495
Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro
500 505 510
Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
515 520 525
Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
530 535 540
Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
545 550 555 560
Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
565 570 575
Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
580 585 590
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
595 600 605
Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
610 615 620
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
625 630 635 640
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
645 650 655
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
660 665 670
Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
675 680 685
Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
690 695 700
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705 710 715 720
Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg

725 730 735

Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser

740 745 750

Ser Ser

<210> 81
<211> 2325
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3 TSC456
<400> 81

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120
tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180
cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240
aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300
ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360
ggcctttttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420
tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480
tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540
accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600
cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660
gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780
caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200
gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260
ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500
ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560
ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740
actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860
agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920
accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040
gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100
cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160
gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagatt atactctcac catcagcagc 2220
ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

<210> 82
<211> 754
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng CD37 X kháng CD3 TSC456
<400> 82

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 Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys 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 Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
130 135 140
Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
145 150 155 160
Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp
165 170 175
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Phe Ala
180 185 190
Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
195 200 205
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
210 215 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp Thr Phe Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser
245 250 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
260 265 270
Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
275 280 285
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
290 295 300
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305 310 315 320
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
325 330 335
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
340 345 350
Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
355 360 365
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
420 425 430
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480
Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met
485 490 495
Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro
500 505 510
Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
515 520 525
Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
530 535 540
Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr
545 550 555 560
Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
565 570 575
Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
580 585 590
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr
595 600 605
Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

610 615 620
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
625 630 635 640
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
645 650 655
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser
660 665 670
Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
675 680 685
Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg
690 695 700
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
705 710 715 720
Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg
725 730 735
Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
740 745 750
Ser Ser

<210> 83
<211> 251
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC455 CD3 scFv
<400> 83
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys 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 Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
130 135 140
Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

145 150 155 160
Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
165 170 175
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser
180 185 190
Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala
210 215 220
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly
225 230 235 240
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
245 250

<210> 84
<211> 251
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 TSC456 CD3 scFv
<400> 84
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys 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 Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
130 135 140
Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
145 150 155 160
Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
165 170 175
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser
180 185 190
Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly
225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
245 250

<210> 85
<211> 247
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 DRA222 CD3 scFv
<400> 85

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 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr
145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala
180 185 190

Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser

245

<210> 86
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 của vùng biến đổi chuỗi nặng TSC455 và TSC456
<400> 86

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys 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 Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 87
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 của vùng biến đổi chuỗi nặng DRA222
<400> 87

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 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ TSC455
<400> 88

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45
Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
100 105

<210> 89
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ TSC456
<400> 89

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45
Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser
100 105

<210> 90

<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ DRA222
<400> 90

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45
Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser
100 105

<210> 91
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 của CD1 VH (Kabat) Cris7 và DRA222
<400> 91

Arg Ser Thr Met His
1 5

<210> 92
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 của CDR2 VH (Kabat) Cris7 và DRA222
<400> 92

Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

<210> 93
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 của CDR3 VH (Kabat) Cris7 và DRA222
<400> 93

Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr
1 5 10
<210> 94
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 của CDR1 VL (Kabat) Cris7 và DRA222
<400> 94
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn
1 5 10
<210> 95
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 của CDR2 VL (Kabat) Cris7 và DRA222
<400> 95
Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
1 5
<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Cris7 and DRA222 VL CDR3 (Kabat) vùng gắn kết CD3
<400> 96
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
1 5
<210> 97
<211> 2304
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR133
<400> 97
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacg gcgacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620
tcctgcaagg cttctggcta caccttttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680
cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800
ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920
agcggtggcg gagggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980
cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100
cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160
ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220
gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280
ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 98
<211> 747
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR133
<400> 98

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 Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
85 90 95
Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140
Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145 150 155 160
Asp Tyr Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
180 185 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
195 200 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

```
                420                 425                 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495
Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
            500                 505                 510
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        515                 520                 525
Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    530                 535                 540
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545                 550                 555                 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
                565                 570                 575
Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
            580                 585                 590
Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
        595                 600                 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
625                 630                 635                 640
Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
                645                 650                 655
Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
            660                 665                 670
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser
        675                 680                 685
Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
    690                 695                 700
Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
705                 710                 715                 720
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
                725                 730                 735
Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
            740                 745
```

<210> 99
<211> 2316
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR193
<400> 99
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacg gcgacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620
tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980
tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280
gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316
<210> 100
<211> 751
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR193
<400> 100

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 Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
85 90 95
Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140
Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145 150 155 160
Asp Tyr Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
180 185 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
195 200 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495
Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
500 505 510
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
515 520 525
Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
530 535 540
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545 550 555 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
565 570 575
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
580 585 590
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
595 600 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625 630 635 640
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
645 650 655
Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
660 665 670
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
675 680 685

Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
690 695 700
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705 710 715 720
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
725 730 735
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
740 745 750

<210> 101
<211> 2304
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR134
<400> 101

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggcggctc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc gactcggtga agggccggtt caccatctcc 660
cggcactcct ccaagaacac cctgtacctg cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc 720
gccgtgtact tctgcgcccg gggctactcc acctactacg gcgacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccca cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620
tcctgcaagg cttctggcta caccttttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680
cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800

ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920
agcggtggcg gagggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980
cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100
cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160
ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220
gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280
ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 102
<211> 747
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR134
<400> 102

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 Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
85 90 95
Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145 150 155 160
Asp Tyr Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser
180 185 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Ser Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
210 215 220
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Phe Asn Ile Trp Gly

225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495
Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
500 505 510
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
515 520 525
Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
530 535 540
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545 550 555 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
565 570 575
Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
580 585 590

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
595 600 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
625 630 635 640
Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
645 650 655
Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
660 665 670
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser
675 680 685
Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
690 695 700
Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
705 710 715 720
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
725 730 735
Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
740 745

<210> 103
<211> 2316
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR189
<400> 103

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggcggctc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc gactcggtga agggccggtt caccatctcc 660
cggcactcct ccaagaacac cctgtacctg cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc 720
gccgtgtact tctgcgcccg gggctactcc acctactacg gcgacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620
tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980
tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280
gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 104
<211> 751
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR189
<400> 104

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 Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
85 90 95
Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

```
    130                 135                 140
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145                 150                 155                 160
Asp Tyr Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser
            180                 185                 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Ser Ser Lys Asn Thr Leu
        195                 200                 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
    210                 215                 220
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495
```

Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
500 505 510
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
515 520 525
Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
530 535 540
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545 550 555 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
565 570 575
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
580 585 590
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
595 600 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625 630 635 640
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
645 650 655
Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
660 665 670
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
675 680 685
Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
690 695 700
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705 710 715 720
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
725 730 735
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
740 745 750

<210> 105
<211> 2304
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR154
<400> 105
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620
tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680
cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800
ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920
agcggtggcg gagggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980
cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100
cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160
ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220
gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280
ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 106
<211> 747
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR154
<400> 106

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 Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile

```
        35                  40                  45
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
                85                  90                  95
Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
            100                 105                 110
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140
Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145                 150                 155                 160
Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
            180                 185                 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
        195                 200                 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400
```

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495
Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
500 505 510
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
515 520 525
Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
530 535 540
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545 550 555 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
565 570 575
Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
580 585 590
Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
595 600 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
625 630 635 640
Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
645 650 655
Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
660 665 670
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser
675 680 685
Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
690 695 700
Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
705 710 715 720
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
725 730 735
Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
740 745

<210> 107

<211> 2316
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR185
<400> 107

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620
tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980
tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280
gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 108
<211> 751
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR185
<400> 108

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 Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
85 90 95
Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140
Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145 150 155 160
Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
180 185 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
195 200 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495
Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
500 505 510
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
515 520 525
Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
530 535 540
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545 550 555 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
565 570 575
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
580 585 590
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
595 600 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625 630 635 640
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
645 650 655
Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr

```
            660                 665                 670
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
        675                 680                 685
Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    690                 695                 700
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705                 710                 715                 720
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
                725                 730                 735
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
            740                 745                 750
```

<210> 109
<211> 2304
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR179
<400> 109

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc     120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc     180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc     240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc     300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ctggacctcc     360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc     420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc     480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac     540
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc     600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc     660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc     720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc     780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca     840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа     900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac     960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat    1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc    1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac    1140
aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa    1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg    1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg    1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc    1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc    1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg    1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct    1560
caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg    1620
```

tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680
cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800
ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920
agcggtggcg gagggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980
cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100
cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160
ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220
gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280
ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 110
<211> 747
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR179
<400> 110

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 Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
85 90 95
Tyr Trp Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140
Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145 150 155 160
Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
180 185 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495
Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
500 505 510
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
515 520 525
Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
530 535 540
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545 550 555 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys

```
                565                 570                 575
Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
            580                 585                 590
Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
        595                 600                 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
625                 630                 635                 640
Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
                645                 650                 655
Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
            660                 665                 670
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser
        675                 680                 685
Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
    690                 695                 700
Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
705                 710                 715                 720
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
                725                 730                 735
Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
            740                 745
```

<210> 111
<211> 2316
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR186
<400> 111

```
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt      60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc     120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc     180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc     240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc     300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ctggacctcc     360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc     420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc     480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac     540
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc     600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc     660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc     720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc     780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca     840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа     900
```

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620
tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980
tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280
gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 112
<211> 751
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR186
<400> 112

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 Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
85 90 95
Tyr Trp Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140
Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145 150 155 160
Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
180 185 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
195 200 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

465 470 475 480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495
Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
500 505 510
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
515 520 525
Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
530 535 540
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545 550 555 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
565 570 575
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
580 585 590
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
595 600 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625 630 635 640
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
645 650 655
Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
660 665 670
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
675 680 685
Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
690 695 700
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705 710 715 720
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
725 730 735
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
740 745 750

<210> 113
<211> 2304
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR181
<400> 113
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggcggctc cctgcggctg tcctgcaccg tgtccggcac cgacatcaac 540
gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc gactcggtga agggccggtt caccatctcc 660
cggcactcct ccaagaacac cctgtacctg cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc 720
gccgtgtact tctgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620
tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680
cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800
ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920
agcggtggcg gagggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980
cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100
cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160
ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220
gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280
ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 114
<211> 747
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR181
<400> 114

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 Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
                85                  90                  95
Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
            100                 105                 110
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Thr Asp Ile Asn
145                 150                 155                 160
Asp Tyr Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser
            180                 185                 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Ser Ser Lys Asn Thr Leu
        195                 200                 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
    210                 215                 220
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
```

```
    370                 375                 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495
Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
            500                 505                 510
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        515                 520                 525
Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    530                 535                 540
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545                 550                 555                 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
                565                 570                 575
Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
            580                 585                 590
Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
        595                 600                 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
625                 630                 635                 640
Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
                645                 650                 655
Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
            660                 665                 670
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser
        675                 680                 685
Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
    690                 695                 700
Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
705                 710                 715                 720
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
                725                 730                 735
```

Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
740 745

<210> 115
<211> 2316
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR191
<400> 115

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggcggctc cctgcggctg tcctgcaccg tgtccggcac cgacatcaac 540
gactacccca tctcctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc gactcggtga agggccggtt caccatctcc 660
cggcactcct ccaagaacac cctgtacctg cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc 720
gccgtgtact tctgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccca cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620
tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980
tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280
gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 116
<211> 751
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR191
<400> 116

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 Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
85 90 95
Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Thr Asp Ile Asn
145 150 155 160
Asp Tyr Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser
180 185 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg His Ser Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
210 215 220
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

```
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495
Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
            500                 505                 510
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        515                 520                 525
Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    530                 535                 540
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545                 550                 555                 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
                565                 570                 575
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
            580                 585                 590
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
        595                 600                 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625                 630                 635                 640
```

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
645 650 655
Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
660 665 670
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
675 680 685
Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
690 695 700
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705 710 715 720
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
725 730 735
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
740 745 750

<210> 117
<211> 2304
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR182
<400> 117

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180
ggccagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcccgac 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctggaggcc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggccagg gcctggagtg gatcggcttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccca cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620
tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680
cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800
ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920
agcggtggcg gagggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980
cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100
cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160
ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220
gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280
ctacaaatta catcctccag ctaa 2304

<210> 118
<211> 747
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR182
<400> 118

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 Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
85 90 95
Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140
Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145 150 155 160
Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
165 170 175
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp

```
                180                 185                 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
        195                 200                 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
    450                 455                 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475                 480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495
Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
            500                 505                 510
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        515                 520                 525
Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    530                 535                 540
```

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545 550 555 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys
565 570 575
Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
580 585 590
Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
595 600 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile
625 630 635 640
Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
645 650 655
Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp
660 665 670
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser
675 680 685
Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
690 695 700
Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
705 710 715 720
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly
725 730 735
Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser
740 745

<210> 119
<211> 2316
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR192
<400> 119
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180
ggccagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcccgac 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctggaggcc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggccagg gcctggagtg gatcggcttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720

gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620
tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980
tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280
gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agctaa 2316

<210> 120
<211> 751
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR192
<400> 120

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 Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser

```
                85                  90                  95
Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
            100                 105                 110
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140
Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145                 150                 155                 160
Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
                165                 170                 175
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
            180                 185                 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
        195                 200                 205
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225                 230                 235                 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
                245                 250                 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
            260                 265                 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
        275                 280                 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
    290                 295                 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305                 310                 315                 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
                325                 330                 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
            340                 345                 350
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
        355                 360                 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
    370                 375                 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385                 390                 395                 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
                405                 410                 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
            420                 425                 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
        435                 440                 445
```

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495
Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
500 505 510
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
515 520 525
Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
530 535 540
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545 550 555 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
565 570 575
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
580 585 590
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
595 600 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625 630 635 640
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
645 650 655
Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
660 665 670
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
675 680 685
Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
690 695 700
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705 710 715 720
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
725 730 735
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
740 745 750

<210> 121
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề sss(s)-hIgG1
<400> 121

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 122
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề csc(s)-hIgG1
<400> 122
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 123
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề ssc(s)-hIgG1
<400> 123
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 124
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề scc(s)-hIgG1
<400> 124
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 125
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề css(s)-hIgG1
<400> 125
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 126
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề scs(s)-hIgG1
<400> 126

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

<210> 127
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề ccc(s)-hIgG1
<400> 127
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
1 5 10 15

<210> 128
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề ccc(p)-hIgG1
<400> 128
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 129
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề sss(p)-hIgG1
<400> 129
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 130
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề csc(p)-hIgG1
<400> 130
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 131
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề ssc(p)-hIgG1
<400> 131

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 132
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề scc(p)-hIgG1
<400> 132
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 133
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề css(p)-hIgG1
<400> 133
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 134
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề scs(p)-hIgG1
<400> 134
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
1 5 10 15

<210> 135
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết Scppcp
<400> 135
Ser Cys Pro Pro Cys Pro
1 5

<210> 136
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết STD1
<400> 136

Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser Gly Asn Ser
20

<210> 137
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết STD2
<400> 137
Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser Gly Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Asn Ser
35

<210> 138
<211> 2
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết H1
<400> 138
Asn Ser
1

<210> 139
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết H2
<400> 139
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
1 5

<210> 140
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết H3
<400> 140
Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
1 5 10

<210> 141

<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết H4
<400> 141
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
1 5 10
<210> 142
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết H5
<400> 142
Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
1 5 10 15
<210> 143
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết H6
<400> 143
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Asn Ser

<210> 144
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết H7
<400> 144
Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
1 5
<210> 145
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết (G4S)3
<400> 145
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 146
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết H105
<400> 146
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 147
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết (G4S)4
<400> 147
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser
20

<210> 148
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết H75 (thể đột biến bốn lần NKG2A)
<400> 148
Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly
1 5 10 15
His Ser Pro Asn Ser
20

<210> 149
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết H83 (thu được từ NKG2A)
<400> 149
Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 150
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự liên kết H106 (thu được từ NKG2A)
<400> 150
Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly
1 5 10 15
His Ser

<210> 151
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết H81 (thu được từ NKG2D)
<400> 151
Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser
1 5 10
<210> 152
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết H91 (thu được từ NKG2D)
<400> 152
Asn Ser Leu Ala Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr
1 5 10 15
Ser Pro Asn Ser
20
<210> 153
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết H94
<400> 153
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
Pro Asn Ser

<210> 154
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H16
<400> 154

Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 155
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H17
<400> 155
Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Ser Cys Pro Pro
1 5 10 15
Cys Pro Asn Ser
20

<210> 156
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H18
<400> 156
Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 157
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H19
<400> 157
Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro
1 5 10 15
Cys Pro Asn Ser
20

<210> 158
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H20
<400> 158
Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Asn Ser
1 5 10 15

<210> 159
<211> 20
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H21
<400> 159
Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile Ser Cys Pro Pro
1 5 10 15
Cys Pro Asn Ser
20
<210> 160
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H22
<400> 160
Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Asn Ser
1 5 10 15
<210> 161
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H23
<400> 161
Leu Asp Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Ser Cys Pro
1 5 10 15
Pro Cys Pro Asn Ser
20
<210> 162
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H24
<400> 162
Arg Glu Gln Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Leu Lys Ala Asn Ser
1 5 10 15
<210> 163
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H25
<400> 163
Arg Glu Gln Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Leu Lys Ala Cys Pro Pro

1 5 10 15
Cys Pro Asn Ser
20
<210> 164
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H26
<400> 164
Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
1 5 10 15
<210> 165
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H27
<400> 165
Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Cys Pro Pro
1 5 10 15
Cys Pro Asn Ser
20
<210> 166
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H28
<400> 166
Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu Lys Ile Phe Ser Asn Ser
1 5 10 15
<210> 167
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H30
<400> 167
Leu Pro Pro Glu Thr Gln Glu Ser Gln Glu Val Thr Leu Asn Ser
1 5 10 15
<210> 168
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vùng bản lề H32
<400> 168
Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser
1 5 10 15
<210> 169
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H33
<400> 169
Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Cys Pro Pro
1 5 10 15
Cys Pro Asn Ser
20
<210> 170
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H36
<400> 170
Gly Cys Pro Pro Cys Pro Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ser
1 5 10
<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H40
<400> 171
Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser
1 5
<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H41
<400> 172
Gly Cys Pro Pro Cys Pro Ala Asn Ser
1 5
<210> 173
<211> 8

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H42
<400> 173
Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
1 5
<210> 174
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H44
<400> 174
Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Pro Gly Asn Ser
1 5 10
<210> 175
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H45
<400> 175
Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Gly Asn Ser
1 5 10
<210> 176
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H46
<400> 176
Gly Gly Gly Ala Ser Cys Pro Pro Cys Ala Asn Ser
1 5 10
<210> 177
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H47
<400> 177
Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15
<210> 178
<211> 11

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H48
<400> 178
Ala Asp Phe Leu Thr Pro Ser Ile Gly Asn Ser
1 5 10
<210> 179
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H50
<400> 179
Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15
<210> 180
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H51
<400> 180
Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Gly Asn Ser
1 5 10 15
<210> 181
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H52
<400> 181
Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ser
1 5 10
<210> 182
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H53
<400> 182
Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
1 5 10 15
<210> 183
<211> 19

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H54
<400> 183
Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Ser Cys Pro Pro Cys
1 5 10 15
Pro Asn Ser

<210> 184
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H55
<400> 184
Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
1 5 10 15
<210> 185
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H56
<400> 185
Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Ser
1 5 10
<210> 186
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H57
<400> 186
Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro Asn Ser
1 5 10
<210> 187
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H58
<400> 187
Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Pro Asn Ser
1 5 10 15

<210> 188
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H59
<400> 188
Lys Pro Phe Phe Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Pro Asn Ser
1 5 10 15
<210> 189
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H60
<400> 189
Gln Tyr Asn Cys Pro Gly Gln Tyr Thr Phe Ser Met Pro Asn Ser
1 5 10 15
<210> 190
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H61
<400> 190
Glu Pro Ala Phe Thr Pro Gly Pro Asn Ile Glu Leu Gln Lys Asp Ser
1 5 10 15
Asp Cys Pro Asn Ser
20
<210> 191
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng bản lề H62
<400> 191
Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Arg Thr Gln Lys Ala Arg
1 5 10 15
His Cys Pro Asn Ser
20
<210> 192
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Vùng bản lề H63
<400> 192
Asn Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr
1 5 10 15
Cys Pro Asn Ser
20
<210> 193
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết ((Gly4Ser)3)
<400> 193
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 194
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Trình tự liên kết (Gly4Ser)n
<220>
<221> Đặc điểm nhầm
<222> (6)..(25)
<223> các gốc axit amin có thể không có mặt
<400> 194
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25
<210> 195
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> trình tự tín hiệu tiết
<400> 195
Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Asp Thr Thr Gly
20
<210> 196
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự liên kết H111
<400> 196
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
Pro Gly Ser

<210> 197
<211> 751
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 scFv-Fc-scFv khảm kháng CD123 (VLVH) x kháng CD3 (TSC456) đặc hiệu kép

<400> 197
Asp Ile Met Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Lys Phe Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Phe Gly
20 25 30
Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala
65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Met Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140
Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Asp Tyr Ser
145 150 155 160
Ile Thr Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn
165 170 175
Lys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr
180 185 190
Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys
195 200 205
Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Thr Tyr Tyr Cys Ser Arg Gly Glu Gly Phe Tyr Phe Asp Ser Trp Gly

225 230 235 240
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495
Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys
500 505 510
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
515 520 525
Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
530 535 540
Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr
545 550 555 560
Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr
565 570 575
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
580 585 590

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe
595 600 605
Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
625 630 635 640
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val
645 650 655
Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
660 665 670
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile
675 680 685
Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
690 695 700
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
705 710 715 720
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro
725 730 735
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser Ser
740 745 750

<210> 198
<211> 753
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 scFv-Fc-scFv khảm kháng CD123 (VHVL) x kháng CD3 (TSC456) đặc hiệu kép

<400> 198
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Ser
1 5 10 15
Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Asp Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Arg Gly Glu Gly Phe Tyr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Met Met Ser Gln Ser Pro
130 135 140
Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly Glu Lys Phe Thr Met Thr Cys Lys
145 150 155 160
Ser Ser Gln Ser Leu Phe Phe Gly Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala
165 170 175
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp
180 185 190
Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly
195 200 205
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Val Met Pro Glu Asp
210 215 220
Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser
245 250 255
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
260 265 270
Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
435 440 445
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480
Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

485 490 495

Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu

500 505 510

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

515 520 525

Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

530 535 540

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr

545 550 555 560

Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys

565 570 575

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp

580 585 590

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn

595 600 605

Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

610 615 620

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

625 630 635 640

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala

645 650 655

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val

660 665 670

Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg

675 680 685

Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

690 695 700

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

705 710 715 720

Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn

725 730 735

Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Ser

740 745 750

Ser

<210> 199
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 VH CDR1 (IMGT) Cris7 và DRA222
<400> 199
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr
1 5
<210> 200

<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 VH CDR2 (IMGT) Cris7 và DRA222
<400> 200
Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr
1 5
<210> 201
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 VH CDR3 (IMGT) Cris7 và DRA222
<400> 201
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
1 5
<210> 202
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 VL CDR1 (IMGT) Cris7 và DRA222
<400> 202
Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
1 5
<210> 203
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 VL CDR2 (IMGT) Cris7 và DRA222
<400> 203
Asp Ser Ser
1
<210> 204
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Vùng gắn kết CD3 VL CDR3 (IMGT) Cris7 và DRA222
<400> 204
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr
1 5
<210> 205

<211> 2286
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA X kháng CD3 TSC471
<400> 205

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840
gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 900
atctcccgga ccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggaata caagtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gttccggagg tggcggttcg 1500
ggaggtggcg ggtcaggagg tgggggctct ccttcacagg tgcagctggt gcagtctggt 1560
cctgaggtga aaaagcctgg ctccagcgtg aaggtgtcct gcaaggccag cggatacacc 1620
tttagccggt ccaccatgca ttgggtgagg caggctcctg gacagggcct ggagtggatc 1680
ggctacatca accccagcag cgcttatacc aactacaatc agaagtttaa ggaccgggtg 1740
accatcaccg ccgataagtc caccagcacc gcctacatgg agctgtccag cctgaggagc 1800
gaggataccg ccgtgtacta ttgcgcccgg ccccaggtcc attacgacta caacggcttc 1860
ccctattggg gccagggaac cctggtgacc gtgtccagcg gtggcggtgg cagcggcggc 1920
ggcggctctg gcggaggtgg cagcggcgga gggggctccg acattcagat gacccagtcc 1980
ccctccaccc tgtccgctag cgtgggcgat cgggtgacca tgacctgcag cgccagcagc 2040
tccgtgtcct acatgaactg gtaccagcag aagcccggca aggctcccaa gaggtggatt 2100
tacgactcca gcaagctggc ctctggtgtc cccagcaggt tctctggtag cggcagcggc 2160
acagactaca ccctgaccat ctcctccctg cagcccgacg atttcgccac ctactattgc 2220
cagcagtggt cccggaatcc ccctaccttt ggcggcggca ccaaggtgga gatcaagagg 2280
agctaa 2286

<210> 206
<211> 741
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA X kháng CD3 TSC471
<400> 206

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Arg Ile
35 40 45
His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ile Glu Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
165 170 175
Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
180 185 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
210 215 220
Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225 230 235 240
Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser
340 345 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Gln Val Gln Leu
485 490 495
Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
500 505 510
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp
515 520 525
Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn
530 535 540
Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val
545 550 555 560
Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
565 570 575
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln
580 585 590
Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
595 600 605
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
610 615 620
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
625 630 635 640
Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
645 650 655
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

660 665 670

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser

675 680 685

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr

690 695 700

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

705 710 715 720

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

725 730 735

Glu Ile Lys Arg Ser

740

<210> 207

<211> 2307

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR243

<400> 207

atggaggctc ccgctcagct gctgttcctc ctgctgctct ggctgcccga caccacaggc 60

gacatccaga tgacccagtc cccttcctcc ctgtccgcta gcgtgggcga tagggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccattgac tccaatctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggacagcccc ccaagctgct gatttacagg gcctccaacc tggcttccgg cgtgcctgac 240

aggttctccg gatccggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctggaggcc 300

gaggatgtcg ccacctacta ctgtctgggc ggcgtgggcg ctgtgagcta tcggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggcggcggcg gcagcggcgg cggcggcagc 420

ggcggcggag gctccggcgg cggcggcagc gaggtgcagc tggtggaaag cggaggaggc 480

ctggtgcagc ctggaaggtc cctgaggctg tcctgcacag ccagcggctc cgacatcaac 540

gactacccca tcacctgggt gaggcaggct cctggccagg gcctggaatg gatcggcttt 600

atcaacagcg gcggcagcac ctggtatgct tcctgggtga agggccggtt caccattagc 660

agggacgact ccaagtccat tgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720

gccgtgtact actgcgccag gggctacagc acctattacc gggactttaa catctggggc 780

cagggcacac tggtcaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttccggag gaggggttc aggtggggga ggttctggcg gcgggggaag cccttcacag 1560

gtgcaactgg tgcagagtgg acccgaggtt aaaaaaccag ggtcctccgt taaggttagc 1620

tgcaaagcct ctggctacac attttccagg agtacaatgc actgggtgag gcaggctcct 1680
ggacagggac tcgagtggat cgggtatatc aacccatcta gcgcctatac caattacaac 1740
caaaagttta aggaccgagt taccattacc gctgacaaat ccaccagtac agcttatatg 1800
gagctgtcat ctcttaggtc cgaggacact gctgtttatt actgcgctcg tcctcaggtt 1860
cactatgact ataatggttt tccctactgg ggtcagggaa ccctggtgac tgtctcttct 1920
ggcggtggag gcagcggtgg gggtgggtct ggaggcggtg gcagtggcgg cggaggctct 1980
gatattcaga tgactcagtc tcctagcact ctcagcgcca gcgtgggga tcgtgtgaca 2040
atgacttgct ccgctagcag tagtgtgtct tacatgaatt ggtatcagca gaagcccggg 2100
aaagcaccta agcgctggat ctatgactct tccaagctgg caagtggtgt cccctcacgg 2160
ttctctggct caggttctgg tactgactat actttgacta tctcctccct ccagcccgat 2220
gatttcgcta cctattattg tcagcagtgg agccgtaacc cacccacttt cggaggcggt 2280
accaaagtgg agatcaagag gtcatga 2307

<210> 208
<211> 748
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR243
<400> 208

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 Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
85 90 95
Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
100 105 110
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140
Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
145 150 155 160
Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
165 170 175
Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
180 185 190
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220
Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
245 250 255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
260 265 270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
275 280 285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
290 295 300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
305 310 315 320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
325 330 335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
340 345 350
Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
355 360 365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
370 375 380
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
385 390 395 400
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
405 410 415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
420 425 430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
435 440 445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
450 455 460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
485 490 495
Ser Pro Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys
500 505 510
Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
515 520 525
Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
530 535 540
Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn
545 550 555 560
Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser

565 570 575

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

580 585 590

Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro

595 600 605

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

610 615 620

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

625 630 635 640

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

645 650 655

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

660 665 670

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

675 680 685

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

690 695 700

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp

705 710 715 720

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr

725 730 735

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser

740 745

<210> 209
<211> 2289
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA X kháng CD3 TSC266
<400> 209

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180
gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420
ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480
gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540
cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600
actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660
acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720
agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780
tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840
gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 900

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960
gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020
gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080
tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agccccccatc 1140
gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200
ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260
tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320
accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500
tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560
gagtctgggg gcggagtggt gcagcctggg cggtcactga ggctgtcctg caaggcttct 1620
ggctacacct ttactagatc tacgatgcac tgggtaaggc aggcccctgg acaaggtctg 1680
gaatggattg gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740
gacaggttca caatcagcgc agacaaatcc aagagcacag ccttcctgca gatggacagc 1800
ctgaggcccg aggacaccgg cgtctatttc tgtgcacggc cccaagtcca ctatgattac 1860
aacgggtttc cttactgggg ccaagggact cccgtcactg tctctagcgg tggcggaggg 1920
tctgggggtg gcggatccgg aggtggtggc tctgcacaag acatccagat gacccagtct 1980
ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 2040
agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 2100
tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 2160
accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 2220
cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggaggggggga ccaagctaca aattacatcc 2280
tccagctaa 2289

<210> 210
<211> 742
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng PSMA X kháng CD3 TSC266

<400> 210

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ala	Met	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10					15		
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Tyr
			20					25				30			
Leu	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Leu	Arg	Ile
		35					40					45			
His	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Ile	Glu	Tyr	Pro	Trp
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly

```
                100                 105                 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
        115                 120                 125
Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
    130                 135                 140
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val
145                 150                 155                 160
Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Phe Asn Pro
                165                 170                 175
Tyr Asn Asp Tyr Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
            180                 185                 190
Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly
    210                 215                 220
Tyr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
225                 230                 235                 240
Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Ala Cys Ala Val Ser
            340                 345                 350
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
    370                 375                 380
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460
```

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Arg His Asn Asn Ser
465 470 475 480
Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser Gln
485 490 495
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
500 505 510
Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr
515 520 525
Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
530 535 540
Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
545 550 555 560
Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu
565 570 575
Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala
580 585 590
Arg Pro Gln Val His Tyr Asp Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
595 600 605
Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
625 630 635 640
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys
645 650 655
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
660 665 670
Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
675 680 685
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
690 695 700
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
705 710 715 720
Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
725 730 735
Gln Ile Thr Ser Ser Ser
740

<210> 211
<211> 2301
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR206
<400> 211
atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180
ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccсat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620
tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680
cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800
ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920
agcggtggcg gagggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980
cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100
cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160
ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220
gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280
ctacaaatta catcctccag c 2301

<210> 212
<211> 767
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR206
<400> 212
Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

```
1               5                  10                  15
Asp Thr Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
            20                  25                  30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser
        35                  40                  45
Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro
    50                  55                  60
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
65                  70                  75                  80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
                85                  90                  95
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val
            100                 105                 110
Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
        115                 120                 125
Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160
Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
                165                 170                 175
Ser Asp Ile Asn Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
            180                 185                 190
Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp
        195                 200                 205
Tyr Ala Ser Trp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
    210                 215                 220
Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
225                 230                 235                 240
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe
                245                 250                 255
Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro
            260                 265                 270
Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
        275                 280                 285
Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    290                 295                 300
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
305                 310                 315                 320
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                325                 330                 335
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            340                 345                 350
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        355                 360                 365
```

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
370 375 380
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
385 390 395 400
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
405 410 415
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
420 425 430
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
435 440 445
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
450 455 460
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
465 470 475 480
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
485 490 495
Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
500 505 510
Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
515 520 525
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala
530 535 540
Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
545 550 555 560
Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
565 570 575
Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala
580 585 590
Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro
595 600 605
Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
610 615 620
Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser
625 630 635 640
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
645 650 655
Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
660 665 670
Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser
675 680 685
Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp
690 695 700
Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
705 710 715 720
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

725 730 735

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro

740 745 750

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser

755 760 765

<210> 213

<211> 2313

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR207

<400> 213

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggcaagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgccctcc 240

cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360

ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420

ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480

ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540

gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggcaagg gcctggagtg gatcggcttc 600

atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660

cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720

gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780

cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840

tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140

aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260

acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500

ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560

caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620

tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680

cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740

aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860

gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920

tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980

tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280
gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agc 2313

<210> 214
<211> 771
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR207
<400> 214

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Asp Thr Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser
35 40 45
Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro
50 55 60
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val
100 105 110
Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125
Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
165 170 175
Ser Asp Ile Asn Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
180 185 190
Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp
195 200 205
Tyr Ala Ser Trp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
210 215 220
Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
225 230 235 240
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe
245 250 255

```
Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro
            260                 265                 270
Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
        275                 280                 285
Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    290                 295                 300
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
305                 310                 315                 320
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                325                 330                 335
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            340                 345                 350
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        355                 360                 365
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
    370                 375                 380
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
385                 390                 395                 400
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
                405                 410                 415
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            420                 425                 430
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        435                 440                 445
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    450                 455                 460
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
465                 470                 475                 480
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                485                 490                 495
Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510
Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
        515                 520                 525
Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
    530                 535                 540
Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
545                 550                 555                 560
Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
                565                 570                 575
Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala
            580                 585                 590
Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
```

610 615 620

Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
625 630 635 640

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
645 650 655

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu
660 665 670

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser
675 680 685

Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
690 695 700

Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
705 710 715 720

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
725 730 735

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser
740 745 750

Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
755 760 765

Ser Ser Ser
770

<210> 215
<211> 2301
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR208
<400> 215

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120
atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180
ggccagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcccgac 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctggaggcc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggccagg gcctggagtg gatcggcttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtggagtc tgggggcgga gtggtgcagc ctgggcggtc actgaggctg 1620
tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agatctacga tgcactgggt aaggcaggcc 1680
cctggacaag gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag gttcacaatc agcgcagaca aatccaagag cacagccttc 1800
ctgcagatgg acagcctgag gcccgaggac accggcgtct atttctgtgc acggccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag ggactcccgt cactgtctct 1920
agcggtggcg gagggtctgg gggtggcgga tccggaggtg gtggctctgc acaagacatc 1980
cagatgaccc agtctccaag cagcctgtct gcaagcgtgg gggacagggt caccatgacc 2040
tgcagtgcca gctcaagtgt aagttacatg aactggtacc agcagaagcc gggcaaggcc 2100
cccaaaagat ggatttatga ctcatccaaa ctggcttctg gagtccctgc tcgcttcagt 2160
ggcagtgggt ctgggaccga ctataccctc acaatcagca gcctgcagcc cgaagatttc 2220
gccacttatt actgccagca gtggagtcgt aacccaccca cgttcggagg ggggaccaag 2280
ctacaaatta catcctccag c 2301

<210> 216
<211> 767
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR208
<400> 216

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Asp Thr Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser
35 40 45
Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
50 55 60
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95
Ser Leu Glu Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val
100 105 110
Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

```
Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160
Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
                165                 170                 175
Ser Asp Ile Asn Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
            180                 185                 190
Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp
        195                 200                 205
Tyr Ala Ser Trp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
    210                 215                 220
Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
225                 230                 235                 240
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe
                245                 250                 255
Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro
            260                 265                 270
Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
        275                 280                 285
Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    290                 295                 300
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
305                 310                 315                 320
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                325                 330                 335
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            340                 345                 350
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        355                 360                 365
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
    370                 375                 380
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
385                 390                 395                 400
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
                405                 410                 415
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            420                 425                 430
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        435                 440                 445
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    450                 455                 460
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
465                 470                 475                 480
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
```

485 490 495

Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

500 505 510

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

515 520 525

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala

530 535 540

Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala

545 550 555 560

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala

565 570 575

Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala

580 585 590

Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro

595 600 605

Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp

610 615 620

Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser

625 630 635 640

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

645 650 655

Ala Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

660 665 670

Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser

675 680 685

Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp

690 695 700

Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

705 710 715 720

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

725 730 735

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro

740 745 750

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Ser Ser Ser

755 760 765

<210> 217

<211> 2313

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR209

<400> 217

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 120

atcaactgcc aggcctccca gtccatcgac tccaacctgg cctggttcca gcagaagccc 180

ggccagcccc ccaagctgct gatctaccgg gcctccaacc tggcctccgg cgtgcccgac 240
cggttctccg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctggaggcc 300
gaggacgtgg ccacctacta ctgcctgggc ggcgtgggcg ccgtgtccta ccggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc 420
ggcggtggcg gctccggtgg cggcggatct gaggtgcagc tggtggagtc cggcggcggc 480
ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg tcctgcaccg cctccggctc cgacatcaac 540
gactacccca tcacctgggt gcggcaggcc cccggccagg gcctggagtg gatcggcttc 600
atcaactccg gcggctccac ctggtacgcc tcctgggtga agggccggtt caccatctcc 660
cgggacgact ccaagtccat cgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact attgcgcccg gggctactcc acctactacc gggacttcaa catctggggc 780
cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttctggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctccggcg gtggcggatc gccgggctct 1560
caggtccagc tggtgcaatc tgggcctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 1620
tcctgcaagg cttctggata taccttcagc agatctacga tgcactgggt gcgacaggcc 1680
cctggacaag ggcttgagtg gataggatac attaatccta gcagtgctta tactaattac 1740
aatcagaaat tcaaggacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 1800
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccccaa 1860
gtccactatg attacaacgg gtttccttac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 1920
tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcggg tggcggcgga 1980
tctgacatcc agatgaccca gtctccttcc accctgtctg catctgtagg agacagagtc 2040
accatgactt gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtatca gcagaaacca 2100
gggaaagccc ctaagagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg ggtcccatca 2160
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat tatactctca ccatcagcag cctgcagcct 2220
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tggagtcgta acccacccac tttcggcgga 2280
gggaccaagg tggagatcaa acggtcctcc agc 2313

<210> 218
<211> 771
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR209
<400> 218

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser
35 40 45
Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
50 55 60
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95
Ser Leu Glu Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val
100 105 110
Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125
Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
165 170 175
Ser Asp Ile Asn Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
180 185 190
Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp
195 200 205
Tyr Ala Ser Trp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
210 215 220
Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
225 230 235 240
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe
245 250 255
Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro
260 265 270
Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
275 280 285
Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
290 295 300
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
305 310 315 320
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
325 330 335
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
340 345 350
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
355 360 365
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

```
    370                 375                 380
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
385                 390                 395                 400
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
                405                 410                 415
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            420                 425                 430
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        435                 440                 445
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    450                 455                 460
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
465                 470                 475                 480
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                485                 490                 495
Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510
Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
        515                 520                 525
Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
    530                 535                 540
Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
545                 550                 555                 560
Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
                565                 570                 575
Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala
            580                 585                 590
Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
    610                 615                 620
Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
625                 630                 635                 640
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                645                 650                 655
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu
            660                 665                 670
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser
        675                 680                 685
Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
    690                 695                 700
Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
705                 710                 715                 720
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
                725                 730                 735
```

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser
740 745 750
Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
755 760 765
Ser Ser Ser
770

<210> 219
<211> 2313
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR231
<400> 219

atggaggcac ccgcccagct gctgttcttg ttgctgctgt ggctccctga taccaccgga 60
gacatccaga tgacccaatc cccttctagt ctctccgcta gcgtcggaga ccgcgtgacc 120
atcaattgtc aagcatctca gagtattgac agcaatctcg cctggtttca gcagaagcca 180
ggaaagccac ccaagctcct gatttatagg gctagcaacc tggcttctgg tgtccctagt 240
aggttcagcg gctctgggag tggcacagac ttcaccctga ccattagtag tctgcagccc 300
gaagatgtcg ctacctatta ctgcctcgga ggagtgggtg ccgtttctta tcgcacctca 360
tttggaggtg gcaccaaagt ggagatcaaa ggtggtggcg gctccggggg tggcgggtca 420
gggggggggag ggtctggagg cggcggatca gaagttcagc tggtggaatc tggaggaggt 480
ctggtgcagc caggcaggtc cctccggctg agctgcactg catccggctc tgacattaat 540
gactacccta tcacctgggt gaggcaggcc cccggtaaag gcctggagtg gatcgggttc 600
atcaattctg gtggatctac ttggtacgca agctgggtga aaggacgctt cacaattagt 660
agagacgact ctaagtctat cgcatatctg cagatgaata gcttgaagac agaggacacc 720
gccgtgtact attgtgcaag aggatactcc acttactacc gcgatttcaa tatctggggc 780
cagggaaccc tggtgacagt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttccggag gcggcggctc cggcggcggc ggcagcggcg gcggcggcag ccccggatcc 1560
caggtgcagc tggtgcagtc tggtcctgag gtgaaaaagc ctggctccag cgtgaaggtg 1620
tcctgcaagg ccagcggata cacctttagc cggtccacca tgcattgggt gaggcaggct 1680
cctggacagg gcctggagtg gatcggctac atcaacccca gcagcgctta taccaactac 1740
aatcagaagt ttaaggaccg ggtgaccatc accgccgata agtccaccag caccgcctac 1800
atggagctgt ccagcctgag gagcgaggat accgccgtgt actattgcgc ccggccccag 1860
gtccattacg actacaacgg cttcccctat tggggccagg gaaccctggt gaccgtgtcc 1920

agcggaggcg gcggcagcgg cggcggcggc agcggcggag gaggcagcgg cggaggaggc 1980
tccgacattc agatgaccca gtcccctcc accctgtccg ctagcgtggg cgatcgggtg 2040
accatgacct gcagcgccag cagctccgtg tcctacatga actggtacca gcagaagccc 2100
ggcaaggctc ccaagaggtg gatttacgac tccagcaagc tggcctctgg tgtccccagc 2160
aggttctctg gtagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatctcctc cctgcagccc 2220
gacgatttcg ccacctacta ttgccagcag tggtcccgga atcccctac ctttggcggc 2280
ggcaccaagg tggagatcaa gaggagctcc agc 2313

<210> 220
<211> 771
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR231
<400> 220

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Asp Thr Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser
35 40 45
Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro
50 55 60
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val
100 105 110
Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125
Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
165 170 175
Ser Asp Ile Asn Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
180 185 190
Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp
195 200 205
Tyr Ala Ser Trp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
210 215 220
Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
225 230 235 240
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe

```
                245                 250                 255
Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro
            260                 265                 270
Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
        275                 280                 285
Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    290                 295                 300
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
305                 310                 315                 320
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                325                 330                 335
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            340                 345                 350
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        355                 360                 365
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
    370                 375                 380
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
385                 390                 395                 400
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
                405                 410                 415
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            420                 425                 430
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        435                 440                 445
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    450                 455                 460
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
465                 470                 475                 480
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
                485                 490                 495
Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510
Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
        515                 520                 525
Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
    530                 535                 540
Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
545                 550                 555                 560
Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
                565                 570                 575
Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala
            580                 585                 590
Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
        595                 600                 605
```

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
610 615 620
Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
625 630 635 640
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
645 650 655
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu
660 665 670
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser
675 680 685
Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
690 695 700
Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
705 710 715 720
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
725 730 735
Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser
740 745 750
Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
755 760 765
Ser Ser Ser
770

<210> 221
<211> 2313
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR233
<400> 221

atggaggctc ccgctcagct gctgttcctc ctgctgctct ggctgcccga caccacaggc 60
gacatccaga tgacccagtc cccttcctcc ctgtccgcta gcgtgggcga tagggtgacc 120
atcaactgcc aggcctccca gtccattgac tccaatctgg cctggttcca gcagaagccc 180
ggacagcccc ccaagctgct gatttacagg gcctccaacc tggcttccgg cgtgcctgac 240
aggttctccg gatccggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatctcctc cctggaggcc 300
gaggatgtcg ccacctacta ctgtctgggc ggcgtgggcg ctgtgagcta tcggacctcc 360
ttcggcggcg gcaccaaggt ggagatcaag ggcggcggcg gcagcggcgg cggcggcagc 420
ggcggcggag gctccggcgg cggcggcagc gaggtgcagc tggtggaaag cggaggaggc 480
ctggtgcagc ctggaaggtc cctgaggctg tcctgcacag ccagcggctc cgacatcaac 540
gactacccca tcacctgggt gaggcaggct cctggccagg gcctggaatg gatcggcttt 600
atcaacagcg gcggcagcac ctggtatgct tcctgggtga agggccggtt caccattagc 660
agggacgact ccaagtccat tgcctacctg cagatgaact ccctgaagac cgaggacacc 720
gccgtgtact actgcgccag gggctacagc acctattacc gggactttaa catctggggc 780
cagggcacac tggtcaccgt gtcctcgagt gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 840
tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccа 900
aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 960

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1020
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1080
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggaat acaagtgcgc ggtctccaac 1140
aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1200
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1260
acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1320
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1380
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1440
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1500
ggttccggag gcggcggctc cggcggcggc ggcagcggcg gcggcggcag ccccggatcc 1560
caggtgcagc tggtgcagtc tggtcctgag gtgaaaaagc ctggctccag cgtgaaggtg 1620
tcctgcaagg ccagcggata cacctttagc cggtccacca tgcattgggt gaggcaggct 1680
cctggacagg gcctggagtg gatcggctac atcaacccca gcagcgctta taccaactac 1740
aatcagaagt ttaaggaccg ggtgaccatc accgccgata agtccaccag caccgcctac 1800
atggagctgt ccagcctgag gagcgaggat accgccgtgt actattgcgc ccggccccag 1860
gtccattacg actacaacgg cttcccctat tggggccagg gaaccctggt gaccgtgtcc 1920
agcggaggcg gcggcagcgg cggcggcggc agcggcggag gaggcagcgg cggaggaggc 1980
tccgacattc agatgaccca gtccccctcc accctgtccg ctagcgtggg cgatcgggtg 2040
accatgacct gcagcgccag cagctccgtg tcctacatga actggtacca gcagaagccc 2100
ggcaaggctc ccaagaggtg gatttacgac tccagcaagc tggcctctgg tgtccccagc 2160
aggttctctg gtagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatctcctc cctgcagccc 2220
gacgatttcg ccacctacta ttgccagcag tggtcccgga atcccccctac ctttggcggc 2280
ggcaccaagg tggagatcaa gaggagctcc agc 2313

<210> 222
<211> 771
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Phân tử đặc hiệu kép kháng ROR1 X kháng CD3 ROR233
<400> 222

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Asp Thr Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser
35 40 45
Ile Asp Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
50 55 60
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95
Ser Leu Glu Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val
100 105 110
Gly Ala Val Ser Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu

```
        115                 120                 125
Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160
Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
                165                 170                 175
Ser Asp Ile Asn Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
            180                 185                 190
Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp
        195                 200                 205
Tyr Ala Ser Trp Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
    210                 215                 220
Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr
225                 230                 235                 240
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe
                245                 250                 255
Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro
            260                 265                 270
Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
        275                 280                 285
Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
    290                 295                 300
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
305                 310                 315                 320
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
                325                 330                 335
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
            340                 345                 350
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
        355                 360                 365
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
    370                 375                 380
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
385                 390                 395                 400
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
                405                 410                 415
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
            420                 425                 430
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
        435                 440                 445
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
    450                 455                 460
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
465                 470                 475                 480
```

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
485 490 495
Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
500 505 510
Gly Gly Gly Gly Ser Pro Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
515 520 525
Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
530 535 540
Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Ser Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
545 550 555 560
Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Ala
565 570 575
Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala
580 585 590
Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
595 600 605
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro Gln Val His Tyr Asp
610 615 620
Tyr Asn Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
625 630 635 640
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
645 650 655
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu
660 665 670
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser
675 680 685
Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
690 695 700
Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser
705 710 715 720
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
725 730 735
Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser
740 745 750
Arg Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
755 760 765
Ser Ser Ser
770