



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0038213

(51)⁷ A61K 39/00; A61K 45/06; C07K 16/28; (13) B
A61K 39/395

-
- (21) 1-2018-05502 (22) 17/05/2017
(86) PCT/EP2017/061901 17/05/2017 (87) WO2017/198741 23/11/2017
(30) EP16170174.3 18/05/2016 EP
(45) 25/01/2024 430 (43) 25/02/2019 371A
(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany
(72) ZETTL, Markus (AT); LORENZ, Ivo (CH); SCHAAF, Otmar (DE); WURM,
Melanie (DE); FORTIN, Jean-Francois (CA); BRODEUR, Scott (US); CANADA,
Keith A. (US); CHLEWICKI, Lukasz (US); DAVIDSON, Walter Carroll (US);
GUPTA, Pankaj (US); GUPTA, Priyanka (IN); PEREZ, Rocio K. (US); WOSKA Jr.,
Joseph Robert (US); XIAO, Haiguang (US); YANG, Danlin (CA).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

(54) PHÂN TỬ KHÁNG THỂ KHÁNG PD1, AXIT NUCLEIC MÃ HÓA PHÂN TỬ
KHÁNG THỂ NÀY, VECTƠ BIỂU HIỆN CHỨA CÁC AXIT NUCLEIC NÀY, TẾ
BÀO CHỦ CHỨA VECTƠ BIỂU HIỆN NÀY, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA PHÂN TỬ KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến phân tử kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 mới. Ngoài ra,
sáng chế còn đề cập đến axit nucleic mã hóa các phân tử kháng thể này và vectơ biểu hiện
chứa các axit nucleic này; phương pháp sản xuất các phân tử kháng thể này; tế bào chủ
biểu hiện hoặc có khả năng biểu hiện các phân tử kháng thể này; và dược phẩm hoặc kit
gồm các phân tử chứa các phân tử kháng thể này. Các phân tử kháng thể hoặc các dược phẩm
này là hữu dụng đặc biệt trong các mục đích trị liệu trong lĩnh vực bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các phân tử kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 mới. Sáng chế còn đề cập đến axit nucleic mã hóa các phân tử kháng thể này; phương pháp điều chế các phân tử kháng thể này; tế bào chủ biểu hiện hoặc có khả năng biểu hiện các phân tử kháng thể này; chế phẩm chứa các phân tử kháng thể này; và sử dụng các phân tử kháng thể hoặc các chế phẩm này, đặc biệt cho các mục đích trị liệu trong lĩnh vực bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư là bệnh được đặc trưng bằng sự tăng trưởng tế bào khu biệt bất thường có khả năng lan ra khắp cơ thể. Trong thế giới phát triển, nó là nguyên nhân phổ biến thứ hai gây tử vong. Các loại ung thư phổ biến nhất ở nam giới là ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư đại trực tràng, và ung thư dạ dày, và loại phổ biến nhất ở phụ nữ là ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi, và ung thư cổ tử cung. Mặc dù cơ hội sống sót phụ thuộc chủ yếu vào loại ung thư và giai đoạn khi phát hiện bệnh, nhưng đối với ung thư phổi tỷ lệ sống sót tổng cộng 10 năm chỉ là khoảng 5%.

Trước đây, phương pháp thông thường nhất để điều trị các bệnh ung thư có khối u (được gọi là 'ung bướu') là bằng cách phẫu thuật, xạ trị, hoặc sử dụng các thuốc hóa trị. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, miễn dịch trị liệu bệnh ung thư đã thể hiện là có nhiều triển vọng để làm phương thức điều trị đối với bệnh ung bướu.

Miễn dịch trị liệu bệnh ung thư là một nhánh của khoa ung bướu trong đó hệ thống miễn dịch được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, nó hoàn toàn trái ngược với các phương pháp điều trị thông thường hiện có trong đó khối u được trực tiếp cắt bỏ hoặc điều trị. Khái niệm trị liệu này được dựa trên sự nhận diện một số protein trên bề mặt các tế bào T mà có tác động ức chế chức năng miễn dịch của các tế bào này. Được liệt kê trong số các protein này là PD1.

PD1 (Programmed cell death 1- Protein chết tế bào theo chương trình 1) là protein thụ thể bề mặt tế bào được biểu hiện trên các tế bào T. Protein này có tác dụng như là chất ức chế “điểm kiểm tra miễn dịch”, tức là nó tác động để điều biến hoạt tính của các tế bào trong hệ thống miễn dịch để điều hòa và hạn chế các bệnh tự miễn. Gần đây, đã hiểu rằng, nhiều bệnh ung thư có thể tự bảo vệ chúng khỏi hệ thống miễn dịch bằng cách biến đổi các chất ức chế “điểm kiểm tra miễn dịch” và do đó tránh bị phát hiện.

Đối với PD1, protein này có hai phối tử, PD-L1 và PD-L2, chúng tương tác với thụ thể bề mặt tế bào. Khi gắn kết, PD-1 cảm ứng tín hiệu nội bào, tín hiệu này điều hòa giảm đáp ứng tế bào T.

Như được mô tả chi tiết trên đây, PD1 là chất điều hòa chính đối với hoạt tính của tế bào T. Gần đây, đã chỉ ra rằng, trong một số bệnh ung thư khác nhau, các kháng thể PD-1 đối kháng, các phân tử nivolumab và pembrolizumab, có thể được sử dụng để kích thích hệ miễn dịch và nhờ đó có thể điều trị bệnh ung thư.

Gen hoạt hóa lympho bào 3 (Lymphocyte activation gene-3 (LAG3; CD223)) là protein xuyên màng typ I chủ yếu được biểu hiện trên bề mặt tế bào của các tế bào T được hoạt hóa nhưng cũng được phát hiện trên các phân nhóm tế bào NK và tế bào tua. LAG3 là có liên quan chặt chẽ với CD4, là đồng thụ thể để hoạt hóa tế bào T hỗ trợ. Cả hai phân tử này đều có bốn miền giống Ig ngoại bào và cần sự gắn kết với phối tử của chúng, phức hợp tương hợp mô chính (major histocompatibility complex - MHC) nhóm II, cho hoạt tính chức năng của chúng. Khi gắn kết với MHC-II, LAG3 cảm ứng tín hiệu nội bào, tín hiệu này điều hòa giảm đáp ứng tế bào T. Các thử nghiệm gần đây đã phát hiện ra rằng LAG3 và PD1 được biểu hiện đồng thời trên các lympho bào thâm nhiễm khối u (tumor infiltrating lymphocytes - TILs), điều này gợi ý rằng chúng có thể góp phần vào sự ức chế miễn dịch qua trung gian khối u. Sự tiếp xúc mạn tính với các kháng nguyên được cho là dẫn đến sự vô hoạt tiến triển đối với các tế bào T thông qua quy trình được gọi là “sự suy kiệt”. Các tế bào T suy kiệt thường biểu hiện đồng thời các thụ thể điều hòa âm tính như PD1 và LAG3.

Mặc dù kết quả lâm sàng đáng khích lệ của các kháng thể đơn dòng đối kháng PD1, nivolumab và pembrolizumab, có tới 70% số bệnh nhân được điều trị không đáp ứng với việc điều trị. Số liệu tiền lâm sàng với các tế bào T thu được từ bệnh

nhân cũng như từ các mô hình chuột có khối u đồng nguồn đã chứng minh rằng các tế bào T thu được từ khối u thường biểu hiện các thụ thể ức chế khác ngoài PD1. Việc trung hòa kết hợp đối với PD1 và LAG3 sử dụng các phân tử kháng thể đơn dòng đối kháng đã làm gia tăng sự tái hoạt hóa các tế bào T và cải thiện sự thải bỏ khối u so với việc chỉ trung hòa PD1, trong các mô hình *in vitro* và *in vivo*. Dựa trên các kết quả này, sự trung hòa LAG3 được trông đợi là sẽ tăng cường hiệu lực của các mAb đối kháng PD1.

Tuy nhiên, các phân tử kháng thể kháng PD1 hiện có có các vấn đề đi kèm với việc phần lớn bệnh nhân không đáp ứng với việc điều trị. Do đó, cần xác định các kháng thể đơn dòng đối kháng PD1 có hiệu lực hơn với biên dạng tác dụng phụ có thể kiểm soát so với các thuốc kháng thể hiện có khi được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các phân tử trị liệu khác, đặc biệt là các phân tử đối kháng bổ sung đối với các chất ức chế điểm kiểm tra tế bào T khác.

Từ tình trạng kỹ thuật này, các tác giả sáng chế đã tìm kiếm để tạo ra các kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 khác có biên dạng trị liệu cải thiện so với các phân tử đã biết.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất các phân tử kháng thể kháng PD1. Như được mô tả thêm ở đây, các phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế có các tính chất ngạc nhiên và có lợi so với các kháng thể kháng PD1 khác. Cụ thể là, các kháng thể này bộc lộ sự hoạt hóa tế bào T được cải thiện và thể hiện thời gian bán hủy dài hơn so với các phân tử kháng thể kháng PD1 tham chiếu. Như sẽ được hiểu rõ, các tính chất như vậy là mong muốn đối với các phân tử kháng thể kháng PD1 để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư.

Các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử kháng thể kháng PD1, các vector biểu hiện, các tế bào chủ và các phương pháp điều chế các phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế cũng được đề xuất. Các dược phẩm chứa các phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế cũng được đề xuất. Các phân tử kháng thể kháng PD-1 được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn ung thư, bao gồm các khối u rắn và các khối u mô mềm.

Cụ thể hơn, phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế chứa: (a) các CDR chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:1 (hcCDR1), SEQ ID NO:2 (hcCDR2) và SEQ ID NO:3 (hcCDR3) và có các CDR chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:4 (lcCDR1), SEQ ID NO:5 (lcCDR2) và SEQ ID NO:6 (lcCDR3); hoặc, b) các CDR chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:7 (hcCDR1), SEQ ID NO:8 (hcCDR2) và SEQ ID NO:9 (hcCDR3) và có các CDR chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:10 (lcCDR1), SEQ ID NO:11 (lcCDR2) và SEQ ID NO:12 (lcCDR3); hoặc (c) các CDR chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:13 (hcCDR1), SEQ ID NO:14 (hcCDR2) và SEQ ID NO:15 (hcCDR3) và có các CDR chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:16 (lcCDR1), SEQ ID NO:17 (lcCDR2) và SEQ ID NO:18 (lcCDR3).

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất các phân tử kháng thể kháng LAG3. Như được mô tả thêm ở đây, các phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế có các tính chất ngạc nhiên và có lợi so với các phân tử kháng thể kháng LAG3 khác. Cụ thể là, chúng bộc lộ sự hoạt hóa tế bào T được cải thiện khi được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế so với các phân tử kháng thể kháng PD1 và các phân tử kháng thể kháng LAG3 tham chiếu. Như sẽ được hiểu rõ, các tính chất như vậy là mong muốn đối với các phân tử kháng thể kháng LAG3 để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư.

Các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử kháng thể, các vector biểu hiện, các tế bào chủ và các phương pháp điều chế các phân tử kháng thể kháng LAG3 cũng được đề xuất. Các được phẩm chứa các phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế cũng được đề xuất. Các phân tử kháng thể kháng LAG3 được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn ung thư, bao gồm các khối u rắn và các khối u mô mềm.

Theo phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế gắn kết epitop của LAG3 người chứa trình tự axit amin LLRRAGVT (SEQ ID NO: 111) và/hoặc YRAAVHLRDRA (SEQ ID NO: 112). Sáng chế đề xuất các phương pháp xác định epitop mà kháng thể gắn kết.

Theo phương án được ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế chứa (a) các CDR chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:39 (hcCDR1), SEQ

ID NO:40 (hcCDR2) và SEQ ID NO:41 (hcCDR3) và có các CDR chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:42 (lcCDR1), SEQ ID NO:43 (lcCDR2) và SEQ ID NO:44 (lcCDR3); hoặc (b) các CDR chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:45 (hcCDR1), SEQ ID NO:46 (hcCDR2) và SEQ ID NO:47 (hcCDR3) và có các CDR chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:48 (lcCDR1), SEQ ID NO:49 (lcCDR2) và SEQ ID NO:50 (lcCDR3).

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị ung thư trong đó các phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế. Các phương án của các khía cạnh này theo sáng chế bao gồm các phương án trong đó kháng thể kháng LAG3 được dùng cùng lúc, đồng thời, liên tục, lần lượt, tùy chọn hoặc riêng rẽ, với các phân tử kháng thể kháng PD1. Các phương án khác của các khía cạnh này theo sáng chế bao gồm các phương án trong đó các phân tử kháng thể kháng PD1 được dùng cùng lúc, đồng thời, liên tục, lần lượt, tùy chọn hoặc riêng rẽ, với các phân tử kháng thể kháng LAG3. Các phương án khác của các khía cạnh này theo sáng chế bao gồm các phương án trong đó việc sử dụng đã nêu của các phân tử kháng thể theo sáng chế có thể được kết hợp với các tác nhân trị liệu khác.

Các khía cạnh, các phương án, các ứng dụng và các phương pháp khác liên quan đến các phân tử kháng thể theo sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết sáng chế dưới đây và từ các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Sáng chế đề xuất các phân tử kháng thể mới mà cho phép điều trị hiệu quả hơn một số loại ung thư, như ung thư phổi, đặc biệt là NSCLC.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: Các trình tự axit amin của miền biến đổi của các phân tử kháng thể kháng PD1. 77E11 là tên của kháng thể nguyên bản của chuột. PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 và PD1-5 là các kháng thể kháng PD1 như được định nghĩa ở đây. Các trình tự CDR được gạch chân. VK 77E11 (SEQ ID NO: 113); VK PD1-1 (SEQ ID NO: 20); VK PD1-2; (SEQ ID NO: 22); VK PD1-3 (SEQ ID NO: 24); VK PD1-4, (SEQ ID NO: 26); VK PD1-5 (SEQ ID NO: 28); VH 77E11 (SEQ ID NO: 114); VH PD1-1 (SEQ ID NO: 19); VH PD1-2; (SEQ ID NO: 21); VH PD1-3 (SEQ ID NO: 23); VH PD1-4, (SEQ ID NO: 25); VH PD1-5 (SEQ ID NO: 27).

Fig. 2: Sự ức chế sự gắn kết của PD1-L1/L2 của người với PD1 bởi các phân tử kháng thể kháng PD1. (A) thể hiện sự phong bế được cảm ứng bởi các kháng thể kháng PD1 theo sáng chế đối với sự gắn kết PD-L1 với PD-1 của người được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào CHO. (B) thể hiện sự phong bế được cảm ứng bởi các kháng thể kháng PD1 theo sáng chế đối với sự gắn kết PD-L2 với PD-1 của người được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào CHO.

Fig. 3: Sự kích thích đáp ứng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên bởi các phân tử kháng thể kháng PD1. Thể hiện khả năng của các kháng thể kháng PD1 theo sáng chế trong việc kích thích sự sản xuất interferon-gamma (IFN-gamma) của các tế bào T ghi nhớ CD4 đặc hiệu với bệnh uốn ván từ bốn người cho riêng rẽ. Đối với thử nghiệm này, các tế bào T từ các PBMC thu được từ những người cho khỏe mạnh được khai triển với sự có mặt của biến độc tố uốn ván và được nuôi cấy đồng thời với các tế bào tua trưởng thành tự thân (DCs) đã được nạp biến độc tố uốn ván trong 2 ngày. Bước nuôi cấy đồng thời được lặp lại lần thứ hai theo cách tương tự với sự có mặt của PD1-1 và PD1-3. Cuối bước nuôi cấy đồng thời thứ hai, dịch nổi được đánh giá mức IFN-gamma bằng phương pháp ELISA.

Fig. 4: Hiệu lực *in vivo* của các phân tử kháng thể kháng PD1 trong mô hình chuột nhắt gắn hPD-1. Thể hiện các đường cong phát triển khối u riêng rẽ từ các con chuột nhắt mang dòng tế bào caxinom ruột kết (MC38). Các con chuột nhắt được điều trị bằng (A) PBS q3or4d, (B) Isotyp q3or4d, (C) PD1-3 q3or4d hoặc (D) PD1-3 dưới dạng liều đơn. PD1-3 và Isotyp được dùng liều ở mức 10 mg/kg.

Fig. 5: Dược động học tiền lâm sàng của các phân tử kháng thể kháng PD1. Các thông số dược động học của các kháng thể kháng PD1 khi dùng liều trong tĩnh mạch được dựng biểu đồ theo các liều được dùng cho khỉ *Cynomolgus*. (A) Diện tích dưới đường cong (Area-under-the-curve: AUC), (B) nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}), (C), độ thanh thải huyết tương (plasma clearance - CL), (D) thời gian bán thải trong pha cuối cùng ($t_{1/2,z}$).

Fig. 6: Các trình tự axit amin của miền biến đổi của các phân tử kháng thể kháng LAG3. 496G6 là tên của kháng thể nguyên bản của chuột. LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 và LAG3-5 là các kháng thể kháng LAG3 như được định nghĩa ở đây. VK 496G6 (SEQ ID NO: 117); VK LAG3-1 (SEQ ID NO: 52); VK LAG3-2;

(SEQ ID NO: 54); VK LAG3-3 (SEQ ID NO: 56); VK LAG3-4, (SEQ ID NO: 58); VK LAG3-5 (SEQ ID NO: 60); VH 496G6 (SEQ ID NO: 118); VH LAG3-1 (SEQ ID NO: 51); VH LAG3-2; (SEQ ID NO: 53); VH LAG3-3 (SEQ ID NO: 55); VH LAG3-4, (SEQ ID NO: 57); VH LAG3-5 (SEQ ID NO: 59).

Fig. 7: Sự ức chế sự gắn kết của LAG3 của người với MHCII bởi các phân tử kháng thể kháng LAG3. Thể hiện hiệu lực của các mAb LAG3 được chỉ định và các mAb đối chứng trong việc phong bế sự gắn kết của LAG3 tái tổ hợp với MHCII được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào Raji.

Fig. 8: Sự kích thích đáp ứng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên bởi các phân tử kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3. (A) Thể hiện % gia tăng của các kết hợp mAb PD1 /LAG3 so với các lượng bão hòa pembrolizumab (Keytruda(R)). Nồng độ cố định 100nM của PD1-3 và nivolumab (Opdivo(R)) được kết hợp với lượng gia tăng của các mAb LAG3 (LAG3-1 được thể hiện dưới dạng đường màu đen hoặc phân tử kháng thể tham chiếu có trình tự axit amin giống như BMS-986016 được thể hiện dưới dạng đường nét đứt, kháng thể đối kháng LAG3). (B) thể hiện % gia tăng của các phân tử mAb PD1/LAG3 của các kết hợp theo sáng chế so với hoạt tính pembrolizumab (Keytruda(R)). Mức hoạt tính mAb kết hợp được đánh giá ở nồng độ 100nM đối với mAb PD1 và 200nM đối với mAb LAG3. Việc kiểm định thống kê được thực hiện sử dụng phần mềm Graph Pad Prism bởi phương pháp ANOVA một chiều sau đó bằng kiểm định Tukey hậu định.

Fig. 9: Hiệu lực *in vivo* của liệu pháp kết hợp của các kháng thể PD1 và LAG3 trong các mô hình khối u đồng nguồn. Thể hiện các đường cong phát triển riêng rẽ của các con chuột nhất có khối u mà được điều trị bằng các kháng thể công cụ hai lần mỗi tuần ở mức liều 10 mg/kg. (A) Các con chuột nhất bị caxinom ruột kết (MC38) được điều trị bằng PBS, kháng thể kháng LAG3, kháng thể kháng PD1 hoặc kết hợp của kháng thể kháng PD1 và kháng thể kháng LAG3. Các con chuột nhất bị u hắc sắc tố (B16-F10) (B), caxinom phổi (LL/2) (C), caxinom ruột kết (Colon-26) (D) hoặc ung thư vú (4T1) (E) khối u được điều trị bằng Isotyp PD1, kháng thể kháng PD1 hoặc kết hợp của kháng thể kháng PD1 và kháng thể kháng LAG3.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Các khía cạnh và các phương án nêu trên và các khía cạnh và các phương án khác theo sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả thêm ở đây.

Trừ khi được thể hiện rõ hoặc định nghĩa theo cách khác, tất cả các thuật ngữ được sử dụng đều có nghĩa thông thường của chúng trong lĩnh vực này, mà sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Việc tham khảo được thực hiện, ví dụ, đối với các sổ tay hướng dẫn chuẩn, như Sambrook et al, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (2nd Ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989); Lewin, "Genes IV", Oxford University Press, New York, (1990), và Roitt *et al.*, "Immunology" (2nd Ed.), Gower Medical Publishing, London, New York (1989), cũng như đến tình trạng kỹ thuật chung được nêu ở đây. Hơn nữa, trừ khi được thể hiện rõ theo cách khác, tất cả các phương pháp, các bước, các kỹ thuật và các thao tác mà không được mô tả chi tiết một cách cụ thể có thể được thực hiện và đã được thực hiện theo cách mà thực chất đã biết, như sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Việc tham khảo cũng được thực hiện, ví dụ, đối với các sổ tay hướng dẫn chuẩn, đối với tình trạng kỹ thuật chung được nêu trên và đối với các tài liệu tham khảo khác được nêu trong đó.

Các mạo từ "một" được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ một hoặc nhiều hơn một (nghĩa là, ít nhất là một) của khách thể về ngữ pháp của mạo từ này.

Thuật ngữ "hoặc" được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa, và được dùng thay thế cho, thuật ngữ "và/hoặc," trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ ra theo cách khác.

"Khoảng" và "xấp xỉ" thường sẽ có nghĩa mức độ sai số chấp nhận được đối với lượng được đo được cho là bản chất hoặc độ chính xác của phép đo. Mức độ sai số được lấy làm ví dụ là trong khoảng 20 phần trăm (%), điển hình là, trong khoảng 10%, và điển hình hơn là, trong khoảng 5% giá trị hoặc khoảng giá trị đã định.

“Các phân tử kháng thể” hoặc “các kháng thể” (được sử dụng với nghĩa giống nhau ở đây) là các protein globulin gamma mà có thể được phát hiện trong máu hoặc dịch cơ thể khác của động vật có xương sống, và được sử dụng bởi hệ miễn dịch để nhận diện và trung hòa các đối tượng lạ, như vi khuẩn và virus. Chúng thường được tạo ra từ các đơn vị cấu trúc cơ sở - mỗi đơn vị này có hai chuỗi nặng lớn và hai chuỗi nhẹ nhỏ - để tạo thành, ví dụ, các monome có một đơn vị, dime có hai đơn vị hoặc pentame có năm đơn vị. Các phân tử kháng thể có thể gắn kết, bằng tương tác không

cộng hóa trị, với các phân tử hoặc các cấu trúc khác đã được biết như các kháng nguyên. Sự gắn kết này là đặc hiệu trong trường hợp mà phân tử kháng thể sẽ chỉ gắn kết với cấu trúc đặc hiệu với ái lực cao. Phần duy nhất của kháng nguyên được nhận biết bởi phân tử kháng thể được gọi là epitop, hoặc yếu tố quyết định kháng nguyên. Phần phân tử kháng thể gắn kết với epitop này đôi khi được gọi là paratop và nằm trong phần được gọi là miền biến đổi, hoặc vùng biến đổi (Fv) của kháng thể. Miền biến đổi chứa ba vùng được gọi là vùng quyết định bổ cứu (CDR) nằm gần cách nhau bởi các vùng khung (FR).

Trong ngữ cảnh của sáng chế, viện dẫn đến CDR được dựa trên định nghĩa của Chothia (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 1987, 196: 901–917), cùng với Kabat (E.A. Kabat, T.T. Wu, H. Bilofsky, M. Reid-Miller and H. Perry, Sequence of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda (1983)).

Theo một số phương án, phân tử kháng thể có vùng cố định của chuỗi nặng được chọn từ, ví dụ, các vùng cố định của chuỗi nặng của IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, và IgE; đặc biệt là được chọn từ, ví dụ, các vùng cố định của chuỗi nặng (ví dụ, của người) của IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4. Theo phương án khác, phân tử kháng thể có vùng cố định của chuỗi nhẹ được chọn từ, ví dụ, các vùng cố định của chuỗi nhẹ kappa hoặc lambda (ví dụ, của người). Vùng cố định có thể được thay đổi, ví dụ, được đột biến, để biến đổi các tính chất của kháng thể (ví dụ, để tăng hoặc giảm một hoặc nhiều yếu tố: sự gắn kết thụ thể Fc, sự glycosyl hóa kháng thể, số lượng gốc xystein, chức năng tế bào tác động, và/hoặc chức năng bổ thể). Theo một số phương án, kháng thể có chức năng tác động và có thể sửa chữa bổ thể. Theo các phương án khác, kháng thể không phục hồi các tế bào tác động hoặc sửa chữa bổ thể. Theo các phương án nhất định, kháng thể có khả năng giảm hoặc không có khả năng gắn kết với thụ thể Fc. Ví dụ, nó có thể là isotyp hoặc kiểu phụ, mảnh hoặc thể đột biến khác, mà không hỗ trợ sự gắn kết với thụ thể Fc, ví dụ, nó có vùng gắn kết thụ thể Fc được đột biến hoặc được xóa đoạn.

Vùng cố định của kháng thể được thay đổi trong một số phương án. Các phương pháp để thay đổi vùng cố định của kháng thể đã được biết trong lĩnh vực này. Các kháng thể có chức năng thay đổi, ví dụ ái lực thay đổi đối với phối tử tác động, như FcR trên tế bào, hoặc thành phần C1 của bổ thể có thể được sản xuất bằng cách

thay thế ít nhất một gốc axit amin trong phần cố định của kháng thể bằng gốc khác (ví dụ xem, EP 388, 151 A1, patent Mỹ số 5,624,821 và patent Mỹ số 5,648,260, nội dung của các tài liệu này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn). Các đột biến axit amin mà ổn định hóa cấu trúc kháng thể, như S228P (trong danh pháp châu Âu, S241P trong danh pháp Kabat) ở IgG4 người cũng được tính đến. Loại thay đổi tương tự có thể được mô tả mà nếu được áp dụng cho chuột, hoặc các loài khác, globulin miễn dịch sẽ giảm hoặc loại bỏ các chức năng này.

Thuật ngữ "miền biến đổi" như được sử dụng ở đây có nghĩa là một vùng của phân tử kháng thể mà về bản chất là bao gồm bốn "vùng khung" mà được nêu trong lĩnh vực kỹ thuật này và dưới đây lần lượt là "vùng khung 1" hay "FR1"; "vùng khung 2" hay "FR2"; "vùng khung 3" hay "FR3"; và "vùng khung 4" hay "FR4"; các vùng khung này được làm ngắt quãng bằng ba "vùng quyết định bổ cứu" hay "CDR", mà được đề cập trong lĩnh vực này và dưới đây lần lượt là "vùng quyết định bổ cứu 1" hoặc "CDR1"; "vùng quyết định bổ cứu 2" hay "CDR2"; và "vùng quyết định bổ cứu 3" hay "CDR3". Do đó, cấu trúc hoặc trình tự chung của miền biến đổi của globulin miễn dịch có thể được thể hiện như sau: FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4. Đó là (các) miền biến đổi của globulin miễn dịch mà mang lại tính đặc hiệu đối với kháng nguyên cho kháng thể bằng cách mang điểm gắn kết kháng nguyên.

Các thuật ngữ “nặng biến đổi (hay VH) (variable heavy)” và “nhẹ biến đổi (hay VL) (variable light)” lần lượt chỉ các miền biến đổi từ các chuỗi nặng hoặc các chuỗi nhẹ, của phân tử kháng thể.

Lĩnh vực này đã phát triển thêm các phân tử kháng thể và khiến chúng là công cụ đa năng trong lĩnh vực y khoa và công nghệ. Do đó, trong ngữ cảnh của sáng chế, các thuật ngữ “phân tử kháng thể” hoặc “kháng thể” không chỉ gồm các kháng thể như chúng có thể được phát hiện trong tự nhiên, gồm, ví dụ, hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng, mà còn bao gồm tất cả các phân tử chứa ít nhất một paratop có tính đặc hiệu gắn kết với kháng nguyên và có tính tương đồng về cấu trúc với miền biến đổi của một phân tử kháng thể.

Do đó, phân tử kháng thể theo sáng chế gồm kháng thể đơn dòng, kháng thể người, kháng thể được làm giống như của người, kháng thể khảm, mảnh của kháng thể, cụ thể là mảnh Fv, Fab, Fab', hoặc F(ab')₂, kháng thể chuỗi đơn, cụ thể là mảnh

biến đổi của chuỗi đơn (scFv), Dược phẩm miễn dịch mô đun nhỏ (Small Modular Immunopharmaceutical - SMIP), kháng thể miễn, nanobody, diabody.

Các kháng thể đơn dòng (mAb) là các kháng thể đặc hiệu đơn mà tương đồng về trình tự axit amin. Chúng có thể được sản xuất bằng công nghệ lai từ dòng tế bào lai (được gọi là hybridoma) biểu thị dòng dung hợp giữa tế bào B sản xuất kháng thể đặc hiệu và tế bào u tủy (ung thư tế bào B) (Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.). Cách khác, các kháng thể đơn dòng có thể được sản xuất bằng cách biểu hiện tái tổ hợp trên các tế bào chủ (Norderhaug L, Olafsen T, Michaelsen TE, Sandlie I. (May 1997). "Versatile vectors for transient and stable expression of recombinant antibody molecules in mammalian cells.". *J Immunol Methods* 204 (1): 77–87.

Đối với ứng dụng ở người, thường mong muốn là giảm tính sinh miễn dịch của các kháng thể có nguồn gốc từ các loài khác, như chuột nhắt. Điều này có thể được thực hiện bằng sự xây dựng các kháng thể khảm, hoặc bằng quy trình được gọi là “quy trình làm giống như của người”. Trong ngữ cảnh này, “kháng thể khảm” được hiểu là kháng thể chứa phần trình tự (ví dụ, miền biến đổi) thu được từ một loài (ví dụ, chuột nhắt) được dung hợp với phần trình tự (ví dụ, các miền cố định) thu được từ các loài khác (ví dụ, người). “Kháng thể được làm giống như của người” là kháng thể chứa miền biến đổi có nguồn gốc từ loài không phải là người, trong đó các axit amin nhất định đã được đột biến để khiến cho trình tự chung của miền biến đổi đó gần giống hơn với trình tự của miền biến đổi của người. Các phương pháp khảm và làm giống như của người đối với các kháng thể đã được biết rõ trong lĩnh vực này (Billetta R, Lobuglio AF. “Chimeric antibodies”. *Int Rev Immunol.* 1993;10(2-3):165-76; Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G (1988). "Reshaping human antibodies for therapy". *Nature*: 332:323.).

Hơn nữa, các công nghệ đã được phát triển để tạo ra các kháng thể trên cơ sở các trình tự thu được từ bộ gen của người, ví dụ, bằng cách biểu hiện trên thể thực khuẩn hoặc sử dụng các động vật chuyển gen (WO 90/05144; D. Marks, H.R. Hoogenboom, T.P. Bonnert, J. McCafferty, A.D. Griffiths and G. Winter (1991) "Bypassing immunisation. Human antibodies from V-gene libraries displayed on phage." *J.Mol.Biol.*, 222, 581-597; Knappik et al., *J. Mol. Biol.* 296: 57-86, 2000; S. Carmen

and L. Jermutus, "Concepts in antibody phage display". Briefings in Functional Genomics and Proteomics 2002 1(2):189-203; Lonberg N, Huszar D. "Human antibodies from transgenic mice". Int Rev Immunol. 1995;13(1):65-93.; Brüggemann M, Taussig MJ. "Production of human antibody repertoires in transgenic mice". Curr Opin Biotechnol. 1997 Aug;8(4):455-8.). Các kháng thể như vậy là “các kháng thể người” trong ngữ cảnh của sáng chế.

Các phân tử kháng thể theo sáng chế còn bao gồm các mảnh của các phân tử mà vẫn có các tính chất gắn kết kháng nguyên, như các mảnh Fab, Fab', hoặc F(ab')₂. Các mảnh như vậy có thể thu được bằng cách phân mảnh các phân tử kháng thể ví dụ, bằng cách phân giải protein, hoặc bằng cách biểu hiện tái tổ hợp các mảnh như vậy. Ví dụ, sự phân giải phân tử kháng thể có thể được thực hiện bằng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, sử dụng papain hoặc pepsin (WO 94/29348). Phân giải các kháng thể bằng papain thường tạo ra hai mảnh gắn kết kháng nguyên giống nhau, gọi là các mảnh Fab, mỗi mảnh có một vị trí gắn kết kháng nguyên duy nhất, và mảnh Fc còn lại. Việc xử lý bằng pepsin tạo ra F(ab')₂. Ở các phân tử Fab, mỗi miền biến đổi được dung hợp với một miền cố định của globulin miễn dịch, tốt hơn là có nguồn gốc từ người. Do đó, miền biến đổi của chuỗi nặng có thể được dung hợp với miền CH₁ (được gọi là mảnh Fd), và miền biến đổi của chuỗi nhẹ có thể được dung hợp với miền CL. Các phân tử Fab có thể được sản xuất bằng cách biểu hiện tái tổ hợp các axit nucleic tương ứng trong các tế bào chủ, xem dưới đây.

Một số công nghệ đã được phát triển để đưa các miền biến đổi của các phân tử kháng thể, hoặc các phân tử thu được từ các miền biến đổi như vậy, vào trong bối cảnh phân tử khác. Các dạng như vậy cũng được xem như là “các kháng thể” theo sáng chế. Nói chung, các phân tử kháng thể này có kích cỡ nhỏ hơn so với các phân tử kháng thể tự nhiên, và có thể chứa một chuỗi axit amin hoặc vài chuỗi axit amin. Ví dụ, mảnh biến đổi chuỗi đơn (single-chain variable fragment - scFv) là thể dung hợp của các vùng biến đổi của các chuỗi nặng và các chuỗi nhẹ của các phân tử kháng thể, được liên kết với nhau bằng tác nhân liên kết ngắn, thường là serin (S) hoặc glyxin (G) (WO 88/01649; WO 91/17271; Huston et al; International Reviews of Immunology, Volume 10, 1993, 195 - 217). “Các kháng thể đơn miền” hoặc “nanobody” chứa điểm gắn kết kháng nguyên trong miền giống Ig đơn- (WO

94/04678; WO 03/050531, Ward et al., Nature. 1989 Oct 12;341(6242):544-6; Revets et al., Expert Opin Biol Ther. 5(1):111-24, 2005). Một hoặc nhiều kháng thể miền đơn có tính đặc hiệu gắn kết đối với kháng nguyên giống hoặc khác nhau có thể được liên kết với nhau. Diabody là các phân tử kháng thể hóa trị hai gồm hai chuỗi axit amin chứa hai miền biến đổi (WO 94/13804, Holliger et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jul 15;90(14):6444-8). Các ví dụ khác của các phân tử giống kháng thể là các kháng thể siêu họ globulin miễn dịch (IgSF; Srinivasan and Roeske, Current Protein Pept. Sci. 2005, 6(2): 185-96). Khái niệm khác dẫn đến loại gọi là dược phẩm miễn dịch mô đun nhỏ (Small Modular Immunopharmaceutical - SMIP) mà chứa miền Fv được liên kết với miền tác động và miền bản lề của chuỗi đơn không có miền cố định CH1 (WO 02/056910).

Phân tử kháng thể có thể được dung hợp (dưới dạng protein dung hợp) hoặc cách khác là được liên kết (bằng các liên kết cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị) với các dạng phân tử khác có tác động mong muốn đối với các tính chất của phân tử kháng thể. Ví dụ, có thể mong muốn là cải thiện các tính chất dược động học của các phân tử kháng thể, độ ổn định, ví dụ, trong dịch cơ thể như máu, cụ thể là trong trường hợp các kháng thể chuỗi đơn hoặc các kháng thể miền. Một số công nghệ đã được phát triển trong lĩnh vực này, cụ thể là để kéo dài thời gian bán hủy của các phân tử kháng thể như vậy trong quy trình tuần hoàn, như pegyl hóa (WO 98/25971; WO 98/48837; WO 2004081026), dung hợp hoặc cách khác là gắn kết cộng hóa trị phân tử kháng thể này với phân tử kháng thể khác có ái lực với protein huyết thanh như albumin (WO 2004041865; WO 2004003019), hoặc biểu hiện phân tử kháng thể dưới dạng protein dung hợp với tất cả hoặc một phần của protein huyết thanh như albumin hoặc transferrin (WO 01/79258).

Các thuật ngữ "epitop" và "yếu tố quyết định kháng nguyên", có thể được sử dụng thay thế cho nhau, được dùng để chỉ một phần của đại phân tử, như polypeptit, mà được nhận biết bằng các phân tử gắn kết kháng nguyên, như các phân tử kháng thể theo sáng chế, và cụ thể hơn là bằng vị trí gắn kết kháng nguyên của các phân tử này. Các epitop xác định vị trí gắn kết tối thiểu đối với phân tử kháng thể, và do đó thể hiện đích đặc hiệu của phân tử kháng thể.

Phân tử kháng thể mà có thể “gắn kết”, “gắn kết với”, “gắn kết đặc hiệu”, hoặc “gắn kết một cách đặc hiệu với”, mà “có ái lực với” và/hoặc “có tính đặc hiệu đối với” epitop, kháng nguyên hoặc protein nhất định (hoặc đối với ít nhất một phần, một mảnh hoặc epitop của nó) được gọi là “đôi kháng” hoặc “được định hướng đối kháng” epitop, kháng nguyên hoặc protein như vậy hoặc là phân tử “gắn kết” với epitop, kháng nguyên hoặc protein như vậy.

Nói chung, thuật ngữ “độ đặc hiệu” chỉ số lượng các loại kháng nguyên hoặc epitop khác nhau mà phân tử gắn kết kháng nguyên cụ thể hoặc protein gắn kết kháng nguyên cụ thể (như globulin miễn dịch, kháng thể, miền biến đổi đơn của globulin miễn dịch) có thể gắn kết. Độ đặc hiệu của protein gắn kết kháng nguyên có thể được xác định dựa vào ái lực và/hoặc khả lực của nó. Ái lực, được biểu thị bằng hằng số cân bằng của sự phân ly giữa kháng nguyên và protein gắn kết kháng nguyên (K_D), là số đo lực bền gắn kết giữa epitop và vị trí gắn kết kháng nguyên trên protein gắn kết kháng nguyên: giá trị K_D càng nhỏ thì lực bền gắn kết này giữa epitop và phân tử gắn kết kháng nguyên càng mạnh (nói cách khác, ái lực có thể còn được biểu hiện dưới dạng hằng số ái lực (K_A), mà bằng $1/K_D$). Như sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (ví dụ, trên cơ sở các bậc độ khác ở đây), ái lực có thể được xác định theo cách thức mà thực chất đã biết, tùy thuộc vào kháng nguyên đặc hiệu cần quan tâm. Khả lực là số đo lực bền gắn kết giữa phân tử gắn kết kháng nguyên (như kháng thể theo sáng chế) và kháng nguyên phù hợp. Khả lực có liên quan đến cả ái lực giữa epitop và vị trí gắn kết kháng nguyên của nó trên phân tử gắn kết kháng nguyên và số lượng vị trí gắn kết thích hợp có trên phân tử gắn kết kháng nguyên.

Diễn hình là, các protein gắn kết kháng nguyên (như các phân tử kháng thể theo sáng chế) sẽ gắn kết với hằng số phân ly (K_D) là từ $10E-5$ đến $10E-14$ mol/lít (M) hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn là từ $10E-7$ đến $10E-14$ mol/lít (M) hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là từ $10E-8$ đến $10E-14$ mol/lít, và thậm chí tốt hơn nữa là từ $10E-11$ đến $10E-13$ (như được đo, ví dụ, trong thử nghiệm Kinexa; đã biết trong lĩnh vực này), và/hoặc với hằng số kết hợp (K_A) ít nhất là $10E7$ ME-1, tốt hơn nếu ít nhất là $10E8$ ME-1, tốt hơn nữa nếu ít nhất là $10E9$ ME-1, như ít nhất là $10E11$ ME-1. Giá trị K_D bất kỳ lớn hơn $10E-4$ M thường được xem như là thể hiện sự gắn kết không đặc hiệu.

Tốt hơn là kháng thể theo sáng chế sẽ gắn kết với kháng nguyên mong muốn với K_D nhỏ hơn 500 nM, tốt hơn là nhỏ hơn 200 nM, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10 nM, chẳng hạn như nhỏ hơn 500 pM. Sự gắn kết đặc hiệu của protein gắn kết kháng nguyên với kháng nguyên hoặc epitop có thể được xác định theo cách thích hợp bất kỳ mà thực chất đã biết, bao gồm, ví dụ, các thử nghiệm được mô tả ở đây, phân tích Scatchard và/hoặc các thử nghiệm gắn kết cạnh tranh, như các thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (radioimmunoassays - RIA), các thử nghiệm miễn dịch enzym (enzyme immunoassays - EIA) và các thử nghiệm cạnh tranh kẹp, và các biến thể khác nhau của chúng mà thực chất đã biết trong lĩnh vực này.

Ái lực gắn kết của phân tử kháng thể có thể được tăng cường bằng quy trình đã biết như làm hoàn thiện ái lực (Marks et al., 1992, *Biotechnology* 10:779-783; Barbas, et al., 1994, *Proc. Nat. Acad. Sci, USA* 91:3809-3813; Shier et al., 1995, *Gene* 169:147-155). Do đó, các kháng thể được hoàn thiện ái lực cũng được bao hàm trong sáng chế.

Các thuật ngữ "cạnh tranh" hoặc "cạnh tranh chéo" được sử dụng thay thế nhau ở đây để chỉ khả năng của phân tử kháng thể trong việc can thiệp vào sự gắn kết của phân tử kháng thể, ví dụ phân tử kháng thể kháng PD1 hoặc LAG3 theo sáng chế, với đích, ví dụ PD1 hoặc LAG3 của người. Sự can thiệp bằng sự gắn kết có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp (ví dụ, thông qua sự điều biến dị lập thể của phân tử kháng thể hoặc đích). Mức độ mà đến mức đó phân tử kháng thể có thể can thiệp vào sự gắn kết của phân tử kháng thể khác với đích, và do đó có thể nói là cạnh tranh, có thể được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm gắn kết cạnh tranh, ví dụ, thử nghiệm FACS, thử nghiệm ELISA hoặc BIACORE. Theo một số phương án, thử nghiệm gắn kết cạnh tranh là thử nghiệm cạnh tranh định lượng. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD1 hoặc LAG3 thứ nhất được gọi là cạnh tranh trong việc liên kết với đích với phân tử kháng thể kháng PD1 hoặc LAG3 thứ hai nếu sự gắn kết của phân tử kháng thể thứ nhất với đích bị giảm đi khoảng 10% hoặc nhiều hơn, ví dụ, 20% hoặc nhiều hơn, 30% hoặc nhiều hơn, 40% hoặc nhiều hơn, 50% hoặc nhiều hơn, 55% hoặc nhiều hơn, 60% hoặc nhiều hơn, 65% hoặc nhiều hơn, 70% hoặc nhiều hơn, 75% hoặc nhiều hơn, 80% hoặc nhiều hơn, 85% hoặc nhiều hơn, 90% hoặc nhiều

hơn, 95% hoặc nhiều hơn, 98% hoặc nhiều hơn, 99% hoặc nhiều hơn trong thử nghiệm gắn kết cạnh tranh (ví dụ, thử nghiệm cạnh tranh được mô tả ở đây).

Các chế phẩm và các phương pháp được bộc lộ ở đây bao gồm các polypeptit và các axit nucleic có các trình tự được chỉ rõ, hoặc có các trình tự về cơ bản là tương đồng hoặc tương tự với chúng, ví dụ, các trình tự có mức độ tương đồng ít nhất là 85%, 90%, 95% hoặc cao hơn với trình tự đã được chỉ rõ. Trong ngữ cảnh trình tự axit amin, thuật ngữ "về cơ bản là tương đồng" được sử dụng ở đây để chỉ trình tự axit amin thứ nhất mà chứa số lượng đủ hoặc tối thiểu các gốc axit amin mà là i) tương đồng với, hoặc ii) các đoạn thể có bảo tồn của các gốc axit amin sắp xếp thẳng hàng trong trình tự axit amin thứ hai sao cho các trình tự axit amin thứ nhất và thứ hai có thể có miền cấu trúc chung và/hoặc hoạt tính chức năng chung. Ví dụ, các trình tự axit amin mà chứa miền cấu trúc chung có độ tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự tham chiếu, ví dụ, trình tự được cung cấp ở đây. Trong ngữ cảnh trình tự nucleotit, thuật ngữ "về cơ bản là tương đồng" được sử dụng ở đây để chỉ trình tự axit nucleic thứ nhất mà chứa số lượng đủ hoặc tối thiểu các nucleotit mà tương đồng với các nucleotit sắp xếp thẳng hàng trong trình tự axit nucleic thứ hai sao cho các trình tự nucleotit thứ nhất và thứ hai mã hóa polypeptit có hoạt tính chức năng chung, hoặc mã hóa miền polypeptit cấu trúc chung hoặc hoạt tính polypeptit chức năng chung. Ví dụ, các trình tự nucleotit có độ tương đồng ít nhất là khoảng 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự tham chiếu.

Thuật ngữ "tương đồng" hoặc "phần trăm tương đồng", trong trường hợp hai hoặc nhiều trình tự axit nucleic hoặc polypeptit, đề cập đến hai hoặc nhiều trình tự hoặc dưới trình tự là giống nhau hoặc có mức phần trăm đã định các nucleotit hoặc các gốc axit amin giống nhau, khi được so sánh và sắp xếp thẳng hàng để có sự tương ứng tối đa. Để xác định phần trăm tương đồng, các trình tự được sắp xếp thẳng hàng nhằm mục đích so sánh tối ưu (ví dụ, các khoảng trống có thể được đưa vào trong trình tự của trình tự axit amin hoặc axit nucleic thứ nhất để sắp xếp thẳng hàng tối ưu với trình tự axit amin hoặc axit nucleic thứ hai). Các gốc axit amin hoặc các nucleotit tại các vị trí axit amin hoặc các vị trí nucleotit tương ứng sau đó được so sánh. Khi một vị trí trong trình tự thứ nhất được chiếm chỗ bởi gốc axit amin hoặc nucleotit

giống như vị trí tương ứng trong trình tự thứ hai, thì các phân tử là tương đồng tại vị trí đó. Phần trăm tương đồng giữa hai trình tự là hàm số của số lượng vị trí tương đồng chia đều cho các trình tự (tức là, % tương đồng = số lượng vị trí tương đồng/tổng số lượng các vị trí (ví dụ, các vị trí chồng chập) $\times 100$). Theo một số phương án, hai trình tự mà được so sánh là có độ dài giống nhau sau khi các khoảng trống được đưa vào trong các trình tự này, nếu thích hợp (ví dụ, loại trừ phần trình tự bổ sung kéo dài vượt qua các trình tự được so sánh). Ví dụ, nếu các trình tự vùng biến đổi được so sánh, các trình tự dẫn đầu và/hoặc các trình tự của miền cố định không được xem xét. Đối với việc so sánh trình tự giữa hai trình tự, CDR “tương ứng” đề cập đến CDR ở vị trí giống nhau trong cả hai trình tự (ví dụ, CDR-H1 của mỗi trình tự).

Việc xác định phần trăm tương đồng hoặc phần trăm tương tự giữa hai trình tự có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thuật toán toán học. Ví dụ không giới hạn, ưu tiên về thuật toán toán học được sử dụng để so sánh hai trình tự là thuật toán của Karlin và Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268, được cải biến như trong bài viết của Karlin và Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877. Thuật toán này được kết hợp vào các chương trình NBLAST và XBLAST của Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410. Các tra cứu nucleotit BLAST có thể được thực hiện với chương trình NBLAST, điểm ghi=100, độ dài từ=12, để thu được các trình tự nucleotit đồng nhất với axit nucleic mã hóa protein cần quan tâm. Các tra cứu protein BLAST có thể được thực hiện với chương trình XBLAST, điểm ghi = 50, độ dài từ = 3, để thu được các trình tự axit amin đồng nhất với protein cần quan tâm. Để thu được sự sắp xếp thẳng hàng có chỗ trống nhằm các mục đích so sánh, chương trình Gapped BLAST có thể được sử dụng như được mô tả trong tài liệu của Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. Cách khác, PSI-Blast có thể được sử dụng để thực hiện việc tra cứu lặp để phát hiện các mối quan hệ xa cách giữa các phân tử (Id.). Khi sử dụng các chương trình BLAST, Gapped BLAST, và PSI-Blast, các thông số đặt trước của các chương trình tương ứng (ví dụ, XBLAST và NBLAST) có thể được sử dụng. Ví dụ không giới hạn, ưu tiên về thuật toán toán học được sử dụng để so sánh các trình tự là thuật toán của Myers và Miller, CABIOS (1989). Thuật toán này được kết hợp vào chương trình ALIGN (phiên bản 2.0) mà là một phần của gói phần mềm sắp xếp thẳng hàng trình tự GCG. Khi sử dụng chương trình ALIGN để so sánh các trình tự axit amin, bảng gốc trọng

số PAM120, mức phạt độ dài khoảng trống là 12, và mức phạt khoảng trống là 4 có thể được sử dụng. Các thuật toán bổ sung để phân tích trình tự đã được biết đến trong lĩnh vực này và bao gồm ADVANCE và ADAM như được mô tả trong Torellis and Robotti, 1994, *Comput. Appl. Biosci.* 10:3-5; và FASTA được mô tả trong Pearson and Lipman, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:2444-8. Trong FASTA, ktup là lựa chọn đối chứng, lựa chọn này cài đặt độ nhạy và tốc độ của việc tra cứu. Nếu ktup=2, các vùng tương tự trong hai trình tự được so sánh được phát hiện bằng cách nhìn vào các cặp gốc được sắp xếp thẳng hàng; nếu ktup=1, các axit amin đơn được sắp xếp thẳng hàng được kiểm tra. ktup có thể được cài đặt bằng 2 hoặc 1 đối với các trình tự protein, hoặc từ 1 đến 6 đối với các trình tự ADN. Nếu ktup không được quy định thì chế độ tự động là 2 đối với các protein và 6 đối với ADN. Cách khác, sự sắp xếp thẳng hàng trình tự protein có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thuật toán CLUSTAL W, như được mô tả bởi Higgins et al., 1996, *Methods Enzymol.* 266:383-402.

Các gốc axit amin sẽ được thể hiện theo mã axit amin một chữ cái hoặc ba chữ cái chuẩn, như thường được biết và được chấp nhận trong lĩnh vực này. Khi so sánh hai trình tự axit amin, thuật ngữ "sự khác biệt axit amin" là để chỉ sự chèn, sự xóa bỏ hoặc sự thay thế một số lượng xác định các gốc axit amin ở vị trí của trình tự tham chiếu, so với trình tự thứ hai. Trong trường hợp thay thế, sự thay thế này sẽ tốt hơn là sự thay thế axit amin có bảo tồn, mà có nghĩa là gốc axit amin được thay thế bằng gốc axit amin khác có cấu trúc hóa học tương tự và có ảnh hưởng nhỏ hoặc về cơ bản là không có ảnh hưởng đối với chức năng, hoạt tính hoặc các tính chất sinh học khác của polypeptit. Sự thay thế axit amin có bảo tồn như vậy đã được biết rõ trong lĩnh vực này, ví dụ từ W01998/49185, trong đó sự thay thế axit amin có bảo tồn tốt hơn là các thay thế trong đó một axit amin trong các nhóm (i) - (v) dưới đây được thay thế bằng gốc axit amin khác trong cùng nhóm: (i) các gốc béo nhỏ, không phân cực hoặc phân cực nhẹ: Ala, Ser, Thr, Pro và Gly; (ii) các gốc phân cực, mang điện tích âm và các amit (không mang điện tích) của chúng: Asp, Asn, Glu và Gln; (iii) các gốc phân cực, có điện tích dương: His, Arg và Lys; (iv) các gốc béo lớn, không phân cực: Met, Leu, Ile, Val và Cys; và (v) các gốc thơm: Phe, Tyr và Trp. Các sự thay thế axit amin có bảo tồn được đặc biệt ưu tiên là như sau: Ala thành Gly hoặc thành Ser; Arg thành Lys; Asn thành Gln hoặc thành His; Asp thành Glu; Cys thành Ser; Gln

thành Asn; Glu thành Asp; Gly thành Ala hoặc thành Pro; His thành Asn hoặc thành Gln; Ile thành Leu hoặc thành Val; Leu thành Ile hoặc thành Val; Lys thành Arg, thành Gln hoặc thành Glu; Met thành Leu, thành Tyr hoặc thành Ile; Phe thành Met, thành Leu hoặc thành Tyr; Ser thành Thr; Thr thành Ser; Trp thành Tyr; Tyr thành Trp hoặc thành Phe; Val thành Ile hoặc thành Leu.

Các thuật ngữ "polypeptit", "peptit" và "protein" (nếu chuỗi đơn) được sử dụng thay thế được cho nhau ở đây.

Các thuật ngữ "axit nucleic", "trình tự axit nucleic", "trình tự nucleotit", hoặc "trình tự polynucleotit", và "polynucleotit" được sử dụng thay thế được cho nhau.

Thuật ngữ "được phân lập", như được sử dụng ở đây, để chỉ vật liệu mà được lấy từ môi trường gốc hoặc tự nhiên của nó (ví dụ, môi trường tự nhiên nếu nó có trong tự nhiên). Ví dụ, polynucleotit hoặc polypeptit có trong tự nhiên có mặt trong động vật sống không được phân lập, nhưng polynucleotit hoặc polypeptit giống như vậy, được tách ra bằng sự can thiệp của người từ một số hoặc tất cả các vật liệu cùng tồn tại trong hệ tự nhiên, thì được phân lập. Các polynucleotit như vậy có thể là một phần của vectơ và/hoặc các polynucleotit hoặc polypeptit như vậy có thể là một phần của chế phẩm, và vẫn được phân lập nếu trong đó vectơ hoặc chế phẩm như vậy không là một phần của môi trường mà trong môi trường này nó được phát hiện trong tự nhiên.

Tốt hơn là, axit nucleic sẽ là một phần của vectơ biểu hiện, trong đó phân tử axit nucleic này có thể được liên kết bằng cách thao tác với ít nhất một trình tự điều hòa, trong đó trình tự điều hòa như vậy có thể là promotor, trình tự tăng cường, hoặc trình tự kết thúc, và tốt nhất là promotor, trình tự tăng cường, hoặc trình tự kết thúc khác loại.

Mô tả chi tiết các phương án của sáng chế

Các phương án của sáng chế liên quan đến các kháng thể kháng PD1

Như được mô tả chi tiết trên đây, PD1 đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa hoạt tính tế bào T và do đó hoạt tính của hệ miễn dịch. Trong phổ các bệnh ung thư khác nhau, đã thấy rằng các phân tử kháng thể đối kháng PD1 có thể gia tăng hoạt

tính tế bào T nhờ đó hoạt hóa hệ miễn dịch để tấn công khối u và do đó điều trị được bệnh ung thư.

Tuy nhiên, các phân tử kháng thể kháng PD1 hiện có có các vấn đề đi kèm với các tác dụng phụ và việc phần lớn bệnh nhân không đáp ứng với việc điều trị. Do đó, cần xác định các phân tử kháng thể kháng PD1 khác mà có hệ số trị liệu cải thiện so với giải pháp đã có trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phân tử như vậy có thể được sử dụng trong liệu pháp đơn, và còn kết hợp với các tác nhân trị liệu bổ sung, cụ thể là các chất điều biến khác có hoạt tính tế bào T.

Dựa trên nền tảng này, các tác giả sáng chế đã tìm kiếm để tạo ra các kháng thể kháng PD1 khác. Bắt đầu từ kháng thể nguyên bản của chuột kháng PD1 (được gọi là 77E11), các tác giả sáng chế đã điều chế 5 dẫn xuất được làm giống như của người, mà là các phân tử kháng thể kháng PD1 đối tượng của sáng chế. Các phân tử kháng thể kháng PD1 của sáng chế được gọi là PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 và PD1-5.

Sử dụng thử nghiệm hoạt hóa tế bào T *in-vitro* (còn được mô tả trong ví dụ 4), các tác giả sáng chế đã kiểm tra các đặc tính chức năng của các kháng thể kháng PD1 tương ứng của sáng chế. Như có thể thấy trong ví dụ 12 và Fig.8, các kháng thể được thử nghiệm là có khả năng cảm ứng sự hoạt hóa tế bào T đến mức cao hơn khi được kết hợp với các kháng thể kháng LAG3 so với sản phẩm kết hợp kháng thể kháng PD1/LAG3 tham chiếu, điều này gợi ý rằng chúng có hoạt tính trị liệu tốt hơn so với các kháng thể kháng PD1 tham chiếu.

Có thể hiểu rõ là khả năng bất ngờ này của các kháng thể kháng PD1 theo sáng chế trong việc cảm ứng một cách hữu hiệu hơn sự hoạt hóa tế bào T so với kháng thể kháng PD1 tham chiếu trong lĩnh vực này đã gợi ý rằng chúng có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư ở mức liều lượng thấp hơn so với kháng thể kháng PD1 tham chiếu trong lĩnh vực này, điều này có thể cho phép áp dụng trị liệu với tác dụng phụ không mong muốn ít hơn.

Được khuyến khích bởi các số liệu này, các tác giả sáng chế đã nghiên cứu các đặc tính chức năng khác của các phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế. Việc đánh giá này bao gồm xác định các tính chất dược động học *in vivo*. Như được mô tả trong ví dụ 7 và được thể hiện trên Fig.5, như được đo trên khỉ *Cynomolgus*, thời

gian bán thải cuối cùng quan sát được đối với ví dụ về các kháng thể kháng PD1 theo sáng chế ở mức liều trong tĩnh mạch là 1 mg/kg là cao hơn gấp 1,5 đến 2 lần so với các kháng thể kháng PD1 tham chiếu trong lĩnh vực này.

Ngược lại với các kháng thể kháng PD1 đã biết trong lĩnh vực này, điều này gợi ý rằng các kháng thể kháng PD1 theo sáng chế có thời gian bán thải trong huyết thanh là 11 ngày. Điều này là ngược lại với các phân tử kháng thể kháng PD1 tham chiếu đã biết mà thường có thời gian bán thải từ 4 đến 6 ngày trong khoảng liều 0,3 đến 3 mg/kg, như có thể thấy từ các ví dụ kèm theo. Dấu hiệu ngạc nhiên này của các phân tử kháng thể được yêu cầu bảo hộ có thể cho phép bệnh nhân được điều trị bằng các kháng thể theo sáng chế với tần suất ít hơn so với các kháng thể có trong lĩnh vực này, điều này có thể tương ứng với sự giảm lượng kháng thể mà phải được sử dụng, hoặc là dưới dạng tần suất sử dụng giảm đi hoặc là dưới dạng lượng kháng thể cần sử dụng giảm đi. Vì các phân tử kháng thể kháng PD1 có thể giảm các tác dụng phụ không mong muốn ở bệnh nhân, như được bàn luận trên đây, nên các kháng thể kháng PD1 theo sáng chế có thể có ưu điểm lâm sàng đáng ngạc nhiên và đáng kể so với lĩnh vực này.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất các phân tử kháng thể kháng PD1, chứa:

(a) các CDR chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:1 (hcCDR1), SEQ ID NO:2 (hcCDR2) và SEQ ID NO:3 (hcCDR3) và có các CDR chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:4 (lcCDR1), SEQ ID NO:5 (lcCDR2) và SEQ ID NO:6 (lcCDR3); hoặc,

(b) các CDR chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:7 (hcCDR1), SEQ ID NO:8 (hcCDR2) và SEQ ID NO:9 (hcCDR3) và có các CDR chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:10 (lcCDR1), SEQ ID NO:11 (lcCDR2) và SEQ ID NO:12 (lcCDR3); hoặc,

(c) các CDR chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:13 (hcCDR1), SEQ ID NO:14 (hcCDR2) và SEQ ID NO:15 (hcCDR3) và có các CDR chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:16 (lcCDR1), SEQ ID NO:17 (lcCDR2) và SEQ ID NO:18 (lcCDR3).

Như nêu trên, các phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế được gọi là PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 và PD1-5. Sáng chế cung cấp bảng trình tự mà dễ dàng cho phép xác định các trình tự axit amin riêng rẽ đối với các phân tử kháng thể kháng PD1 cụ thể của sáng chế. Tóm tắt được cung cấp trong bảng 1 trong ví dụ 2.

Ngoài các trình tự CDR như được nêu ở đây, các phân tử kháng thể theo sáng chế còn bao gồm các trình tự vùng khung globulin miễn dịch (FR). Các trình tự này tốt hơn là không gây miễn dịch ở người, và do đó tốt hơn là các trình tự FR của người hoặc được làm giống như của người. Các trình tự FR của người hoặc được làm giống như của người thích hợp đã được biết trong lĩnh vực này. Các trình tự FR được đặc biệt ưu tiên có thể lấy từ các phương án được bộc lộ dưới đây, thể hiện các phân tử kháng thể đầy đủ và do đó thể hiện các trình tự CDR cũng như các trình tự FR.

Các phương pháp điều chế các phân tử kháng thể theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế đã được biết rõ trong lĩnh vực này, và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng điều chế được phân tử kháng thể có đặc tính theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế. Ví dụ về các phương pháp này được cung cấp dưới đây.

Để sản xuất các kháng thể chứa hai chuỗi nặng đầy đủ và hai chuỗi nhẹ đầy đủ, giống như các chuỗi của typ IgG1 hoặc IgG4, xem Norderhaug et al., *J Immunol Methods* 1997, 204 (1): 77–87; Kipriyanow and Le Gall, *Molecular Biotechnology* 26: 39- 60, 2004; Shukla et al., 2007, *J. Chromatography B*, 848(1): 28-39.

Các quy trình sản xuất các kháng thể scFv bằng cách biểu hiện tái tổ hợp các axit nucleic mã hóa các cấu trúc scFv ở các tế bào chủ (giống như *E. coli*, *Pichia pastoris*, hoặc các dòng tế bào động vật có vú, ví dụ, CHO hoặc NS0), thu được các phân tử scFv chức năng, cũng đã được biết (Rippmann et al., *Applied and Environmental Microbiology* 1998, 64(12): 4862-4869; Yamawaki et al., *J. Biosci. Bioeng.* 2007, 104(5): 403-407; Sonoda et al., *Protein Expr. Purif.* 2010, 70(2): 248-253).

Để tránh nghi ngờ, mỗi phương án cụ thể được liệt kê dưới đây đối với khía cạnh thứ nhất của sáng chế cũng có thể là các khía cạnh độc lập được xem xét theo sáng chế.

Phương án ưu tiên của khía cạnh thứ nhất của sáng chế là trong đó phân tử kháng thể đã nêu là phân tử kháng thể được làm giống như của người.

Phương án ưu tiên khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế là trong đó phân tử kháng thể đã nêu là kháng thể đơn dòng, Fab, F(ab')₂, Fv hoặc scFv.

Các thuật ngữ “được làm giống như của người”, “Fab”, “F(ab')₂”, “Fv” và “scFv” là đã được biết rõ trong lĩnh vực này và được bàn luận thêm ở đây trong phần định nghĩa của bản mô tả sáng chế.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có vùng cố định của chuỗi nặng được chọn từ nhóm gồm các vùng cố định IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA và IgE. Tốt hơn là, vùng cố định của chuỗi nặng là IgG4 với sự đột biến S241P.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có vùng cố định của chuỗi nhẹ là kappa hoặc lambda.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 85% so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 và 27. Tốt hơn là, phân tử kháng thể này có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 và 27.

Theo một phương án ưu tiên, các phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 85% so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26 và 28. Tốt hơn là, phân tử kháng thể này có miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26 và 28.

Các phương pháp tính mức độ tương đồng về trình tự axit amin đã được biết rõ trong lĩnh vực này và được bàn luận thêm ở đây trong phần định nghĩa của bản mô tả sáng chế.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 19.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 29.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 21.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 31.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 23.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 33.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 25.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 35.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 27.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 37.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 20.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 30.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 22.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 32.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 24.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 34.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 26.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 36.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 28.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 38.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 19 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 20.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 21 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 22.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 23 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 24.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 25 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 26.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 27 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 28.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 29 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 30.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 31 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 32.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 33 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 34.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 35 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 36.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 37 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 38.

Đối với tất cả các phương án trên, cần hiểu là, việc sử dụng thuật ngữ "chứa" được dự tính là gồm cả phương án trong đó miền hoặc phân tử tương ứng chỉ "gồm" trình tự axit amin như được thể hiện.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có khả năng gắn kết với PD1 của người với hằng số phân ly (K_D) nhỏ hơn 10 nM.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD1 có khả năng gắn kết với PD1 của người và PD1 của khỉ cynomolgus với ái lực cao. Theo một số phương án, ái lực cao chỉ K_D nhỏ hơn 10nM ví dụ, 9, 8, 7, 6 hoặc nhỏ hơn, như được đo bởi SPR. Phương thức để xác định K_D sử dụng SPR được cung cấp trong các ví dụ kèm theo.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 không gắn kết với PD1 của chuột nhắt.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có khả năng làm giảm sự gắn kết của PD-L1/L2 của người với PD1 của người. Thử nghiệm để xác định sự gắn kết của PD-L1/L2 của người với PD1 của người được cung cấp trong các ví dụ kèm theo.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng PD1 có khả năng ức chế sự gắn kết của các phối tử PD-L1 và PD-L2 với PD1 với IC_{90} nhỏ hơn 10 nM, 9, 8, 7, 6, 5 hoặc 4 nM hoặc nhỏ hơn nữa. Phương thức để xác định IC_{90} được cung cấp trong các ví dụ kèm theo.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng PD1 có khả năng tăng cường đáp ứng tế bào T đặc hiệu đối với kháng nguyên. Thử nghiệm để xác định đáp ứng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên được cung cấp trong ví dụ 4.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất các phân tử axit nucleic được phân lập mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng và/hoặc miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể kháng PD1 theo phương án bất kỳ của khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

Tốt hơn là, phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit nằm trong số các trình tự SEQ ID NO: 71, 73, 75, 77 hoặc 79 lần lượt mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO 19, 21, 23, 25 hoặc 27. Tốt hơn là, phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit nằm trong số các trình tự SEQ ID NO: 72, 74, 76, 78 hoặc 80 lần lượt mã hóa miền biến đổi của chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO 20, 22, 24, 26 hoặc 28.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất vector biểu hiện chứa phân tử ADN chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng và/hoặc miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế. Tốt hơn là vector biểu hiện chứa phân tử ADN chứa trình tự nucleotit SEQ ID NO: 71 và/hoặc SEQ ID NO: 72, hoặc chứa trình tự nucleotit SEQ ID NO: 73 và/hoặc SEQ ID NO: 74, hoặc chứa trình tự nucleotit SEQ ID NO: 75 và/hoặc SEQ ID NO: 76, hoặc chứa trình tự nucleotit SEQ ID NO: 77 và/hoặc SEQ ID NO: 78, hoặc chứa trình tự nucleotit SEQ ID NO: 79 và/hoặc SEQ ID NO: 80.

Ngoài ra, tốt hơn là vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic, tốt hơn là phân tử ADN, lần lượt mã hóa các miền cố định của chuỗi nặng và/hoặc miền cố định của chuỗi nhẹ, được liên kết với phân tử axit nucleic, tốt hơn là phân tử ADN, lần lượt mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng và/hoặc miền biến đổi của chuỗi nhẹ.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, hai vector biểu hiện có thể được sử dụng, một trong số chúng để biểu hiện chuỗi nặng, vector còn lại để biểu hiện chuỗi

nhẹ, sau đó hai vectơ biểu hiện này có thể đều được chuyển nhiễm vào tế bào chủ để biểu hiện protein tái tổ hợp.

Tốt hơn là, vectơ biểu hiện sẽ là vectơ chứa phân tử hoặc các phân tử axit nucleic đã nêu, có thể được liên kết bằng cách thao tác với ít nhất một trình tự điều hòa, trong đó trình tự điều hòa như vậy có thể là promotor, trình tự tăng cường, hoặc trình tự kết thúc, và tốt nhất là promotor, trình tự tăng cường, hoặc trình tự kết thúc khác loại.

Các axit nucleic theo sáng chế có thể được điều chế hoặc được thu theo cách mà thực chất đã biết (ví dụ, bằng cách tổng hợp ADN tự động và/hoặc kỹ thuật ADN tái tổ hợp), dựa trên thông tin về các trình tự axit amin đối với các kháng thể theo sáng chế được nêu ở đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến tế bào chủ có vectơ biểu hiện mã hóa chuỗi nặng của phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế và có vectơ biểu hiện mã hóa chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, các tế bào chủ đã nêu là các tế bào nhân chuẩn như các tế bào động vật có vú. Theo phương án khác, các tế bào chủ này là các tế bào vi khuẩn. Các tế bào hữu dụng khác là các tế bào nấm men hoặc các tế bào nấm khác.

Các tế bào động vật có vú thích hợp bao gồm, ví dụ, các tế bào CHO, các tế bào BHK, các tế bào HeLa, các tế bào COS, và các tế bào tương tự. Tuy nhiên, các tế bào động vật lưỡng cư, các tế bào côn trùng, các tế bào thực vật, và các tế bào bất kỳ khác được sử dụng trong lĩnh vực này để biểu hiện các protein khác loài cũng có thể được sử dụng.

Các phương án của sáng chế liên quan đến các phân tử kháng thể kháng LAG3 và sự kết hợp với các kháng thể kháng PD1

Như được mô tả chi tiết trên đây, PD1 đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa hoạt tính tế bào T và do đó hoạt tính của hệ miễn dịch. Trong phổ các bệnh ung thư khác nhau, đã thấy rằng các phân tử kháng thể đối kháng PD1 có thể gia tăng hoạt

tính tế bào T nhờ đó hoạt hóa hệ miễn dịch để tấn công khối u và do đó điều trị được bệnh ung thư.

Các kết hợp của các kháng thể kháng PD1 đối kháng và các phân tử kháng thể mà hướng đích các chất ức chế điểm kiểm tra tế bào miễn dịch khác cũng đã thể hiện rằng có thể tạo điều kiện thuận lợi cho các tính chất chống ung thư của các kháng thể kháng PD1 đối kháng. Một chất ức chế điểm kiểm tra như vậy được gọi là LAG3.

Như đối với PD1, LAG3 thể hiện là đóng vai trò trong việc dàn xếp hoạt tính tế bào T. Hơn nữa, đã biết trong lĩnh vực này là sự phong bế kép quy trình PD1 và LAG3 là hữu hiệu đối với tính miễn dịch chống khối u hơn so với sự phong bế chỉ mỗi một phân tử này.

Dựa trên nền tảng này, các tác giả sáng chế đã tìm kiếm để tạo ra các phân tử kháng thể kháng LAG3 mà có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế. Bắt đầu từ kháng thể nguyên bản của chuột kháng LAG3 (được gọi là 496G6), họ đã điều chế năm dẫn xuất được làm giống như của người, mà là các phân tử kháng thể kháng LAG3 đối tượng của sáng chế. Các phân tử kháng thể kháng LAG3 của sáng chế được gọi là LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 và LAG3-5.

Sử dụng thử nghiệm hoạt hóa tế bào T in-vitro (còn được mô tả trong ví dụ 12), họ đã kiểm tra các đặc tính chức năng của các phân tử kháng thể kháng LAG3 tương ứng của sáng chế. Như có thể thấy ở ví dụ 12 và Fig.8, sự kết hợp của phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế và phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế là ưu việt hơn một cách bất ngờ so với các kết hợp kháng thể kháng PD1/LAG3 tham chiếu đã biết trong lĩnh vực này.

Có thể hiểu rõ là tính ưu việt này của kết hợp các phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế với các phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế đã gợi ý rằng chúng sẽ có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư ở mức liều lượng thấp hơn so với việc điều trị bằng kháng thể trong lĩnh vực này, điều này có thể cho phép áp dụng trị liệu với tác dụng phụ không mong muốn ít hơn.

Vì các phân tử kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 có thể giảm các tác dụng phụ không mong muốn ở bệnh nhân, như được bàn luận trên đây, nên các kháng thể

kháng PD1 và các kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế có thể có ưu điểm lâm sàng đáng ngạc nhiên và đáng kể so với lĩnh vực này bằng việc sử dụng liều lượng nhỏ hơn và/hoặc chế độ sử dụng với tần suất ít hơn.

Được khuyến khích bởi các số liệu này, các tác giả sáng chế đã nghiên cứu các đặc tính chức năng khác của các phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế. Việc đánh giá này bao gồm xác định epitop được gắn kết bởi các ví dụ về các phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế. Như có thể thấy trong ví dụ 11, các tác giả sáng chế đã xác định rằng các phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế có thể gắn kết với hai vùng riêng biệt của LAG-3 của người, LLRRAGVT (SEQ ID NO: 111) và/hoặc YRAAVHLRDRA (SEQ ID NO: 112).

Theo hiểu biết của các tác giả sáng chế, không có kháng thể kháng LAG3 nào đã biết trong tình trạng kỹ thuật này có biên dạng gắn kết epitop giống như các phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế. Không giới hạn bởi giả thuyết bất kỳ, các tác giả sáng chế suy đoán rằng hiệu lực được cải thiện một cách bất ngờ của kết hợp của các phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế và các kháng thể kháng PD1 theo sáng chế so với các phân tử trong lĩnh vực có thể được cho là do biên dạng gắn kết epitop của các phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế.

Do đó, khía cạnh khác nữa của sáng chế đề xuất phân tử kháng thể kháng LAG3 được phân lập, trong đó phân tử kháng thể kháng LAG3 như vậy gắn kết với epitop của LAG3 của người chứa trình tự axit amin LLRRAGVT (SEQ ID NO: 111) và/hoặc YRAAVHLRDRA (SEQ ID NO: 112). Các phân tử như vậy được gọi ở đây là “các phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế”

Các phương pháp điều chế các phân tử kháng thể kháng LAG3 có các đặc tính gắn kết epitop theo sáng chế đã được biết rõ trong lĩnh vực này.

Các phương pháp tạo ra kháng thể và mảnh kháng thể được biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ, các kháng thể có thể được tạo ra bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp mà sử dụng sự cảm ứng sự sản xuất in vivo các phân tử kháng thể, sàng lọc các thư viện globulin miễn dịch (Orlandi et al, 1989. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:3833-3837; Winter et al 1991, Nature 349:293-299) hoặc tạo ra các phân tử kháng thể đơn dòng bằng các dòng tế bào trong môi trường nuôi cấy. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kỹ thuật lai, kỹ thuật lai tế bào B của

người, và kỹ thuật lai Epstein-Barr virus (EBV) (Kohler et al 1975. Nature 256:4950497; Kozbor et al 1985. J. Immunol. Methods 81 :31 -42; Cote et al 1983. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:2026-2030; Cole et al 1984. Mol. Cell. Biol. 62:109-120).

Sử dụng các phương pháp này, việc điều chế các kháng thể có vị trí gắn kết với độ đặc hiệu cần thiết đối với LAG3 có thể là thông thường đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Sau đó, các phân tử kháng thể có thể được sàng lọc sử dụng việc lập bản đồ epitop để xác định liệu chúng có hay không gắn kết với các trình tự epitop giống như được yêu cầu bởi các kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế. Các phương pháp lập bản đồ epitop như vậy đã được biết rõ và là thông thường trong lĩnh vực này và có thể dễ dàng tiếp nhận được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hơn nữa, ví dụ về phương pháp như vậy được đề xuất trong ví dụ 11 trong bản mô tả sáng chế.

Để tránh nghi ngờ, mỗi phương án cụ thể được liệt kê dưới đây đối với các kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế cũng có thể là các khía cạnh độc lập được xem xét theo sáng chế.

Phương án ưu tiên của khía cạnh thứ nhất của sáng chế là trong đó phân tử kháng thể đã nêu là phân tử kháng thể được làm giống như của người.

Phương án ưu tiên khác là trong đó phân tử kháng thể đã nêu là kháng thể đơn dòng, Fab, F(ab')₂, Fv hoặc scFv.

Các thuật ngữ “được làm giống như của người”, “Fab”, “F(ab')₂”, “Fv” và “scFv” là đã được biết rõ trong lĩnh vực này và được bàn luận thêm ở đây trong phần định nghĩa của bản mô tả sáng chế.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có vùng cố định của chuỗi nặng được chọn từ nhóm gồm các vùng cố định IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA và IgE. Tốt hơn là, vùng cố định của chuỗi nặng là IgG4 với sự đột biến S241P.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có vùng cố định của chuỗi nhẹ là kappa hoặc lambda.

Phương án ưu tiên khác là phương án trong đó phân tử kháng thể kháng LAG3 đã nêu chứa:

(a) các CDR chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:39 (hcCDR1), SEQ ID NO:40 (hcCDR2) và SEQ ID NO:41 (hcCDR3) và có các CDR chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:42 (lcCDR1), SEQ ID NO:43 (lcCDR2) và SEQ ID NO:44 (lcCDR3); hoặc,

(b) các CDR chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:45 (hcCDR1), SEQ ID NO:46 (hcCDR2) và SEQ ID NO:47 (hcCDR3) và có các CDR chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:48 (lcCDR1), SEQ ID NO:49 (lcCDR2) và SEQ ID NO:50 (lcCDR3).

Như nêu trên, các phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế được gọi là LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 và LAG3-5. Sáng chế cung cấp bảng trình tự mà dễ dàng cho phép xác định các trình tự axit amin riêng rẽ đối với các phân tử kháng thể kháng LAG3 cụ thể của sáng chế. Tóm tắt được cung cấp trong bảng 6 trong ví dụ 9.

Các phương pháp điều chế các phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế đã được biết rõ trong lĩnh vực này, và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có thể dễ dàng điều chế được phân tử kháng thể. Các ví dụ về các phương pháp này được đề xuất trên đây liên quan đến khía cạnh thứ nhất của sáng chế.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 85% so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57 và 59. Tốt hơn là, phân tử kháng thể này có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57 và 59.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất là 85% so với trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 52, 54, 56, 58 và 60. Tốt hơn là, phân tử kháng thể này có miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin là trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 52, 54, 56, 58 và 60.

Các phương pháp tính mức độ tương đồng về trình tự axit amin đã được biết rõ trong lĩnh vực này và được bàn luận thêm ở đây trong phần định nghĩa của bản mô tả sáng chế.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 51.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 61.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 53.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 63.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 55.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 65.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 57.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 67.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 59.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 69.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 52.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 62.

Theo một phương án ưu tiên, kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 54.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 64.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 56.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 66.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 58.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 68.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 60.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 70.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 51 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 52.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 53 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 54.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 55 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 56.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 57 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 58.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 59 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 60.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 61 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 62.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 63 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 64.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 65 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 66.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 67 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 68.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 70.

Đối với tất cả các phương án trên, cần hiểu là, việc sử dụng thuật ngữ "chứa" được dự tính là gồm cả phương án trong đó miền hoặc phân tử tương ứng chỉ "gồm" trình tự axit amin như được thể hiện.

Theo một phương án ưu tiên, phân tử kháng thể kháng LAG3 có khả năng gắn kết với LAG3 của người với hằng số phân ly (K_D) nhỏ hơn 1 nM.

Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng LAG3 có khả năng gắn kết với LAG3 của người và LAG3 của khỉ cynomolgus với ái lực cao. Theo một số phương án, ái lực cao chỉ K_D nhỏ hơn 0,5 nM, ví dụ, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07 hoặc nhỏ hơn, như được đo bởi SPR. Phương thức để xác định K_D sử dụng SPR được cung cấp trong các ví dụ kèm theo.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng LAG3 không gắn kết với LAG3 của chuột nhắt.

Theo một phương án khác, phân tử kháng thể kháng LAG3 có khả năng của một hoặc nhiều tính chất dưới đây: (i) gắn kết với LAG3 của khỉ cynomolgus; (ii) không gắn kết với LAG3 của chuột; (iii) ức chế sự gắn kết của LAG3 với MHC II; và (iv) kích thích đáp ứng miễn dịch.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế để sử dụng trong y học.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất các phân tử axit nucleic được phân lập mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng và/hoặc miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế. Tốt hơn là, phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit nằm trong số các trình tự SEQ ID NO: 91, 93, 95, 97 hoặc 99 lần lượt mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng có các trình tự SEQ ID NO: 51, 53, 55, 57 hoặc 59. Tốt hơn là, phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit nằm trong số các trình tự SEQ ID NO: 92, 94, 96, 98 hoặc 100 lần lượt mã hóa miền biến đổi của chuỗi nhẹ có các trình tự SEQ ID NO: 52, 54, 56, 58 hoặc 60.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất vector biểu hiện chứa phân tử ADN chứa trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế. Tốt hơn là vector biểu hiện chứa phân tử ADN chứa trình tự nucleotit SEQ ID NO: 101 và/hoặc SEQ ID NO: 102, hoặc chứa trình tự nucleotit SEQ ID NO: 103 và/hoặc SEQ ID NO: 104, hoặc chứa trình tự nucleotit SEQ ID NO: 105 và/hoặc SEQ ID NO: 106, hoặc chứa trình tự nucleotit SEQ ID NO: 107 và/hoặc SEQ ID NO: 108, hoặc chứa trình tự nucleotit SEQ ID NO: 109 và/hoặc SEQ ID NO: 110.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, hai vector biểu hiện có thể được sử dụng, một trong số chúng để biểu hiện chuỗi nặng, vector còn lại để biểu hiện chuỗi nhẹ, sau đó hai vector biểu hiện này có thể đều được chuyển nhiễm vào tế bào chủ để biểu hiện protein tái tổ hợp.

Tốt hơn là, vector biểu hiện sẽ là vector chứa phân tử hoặc các phân tử axit nucleic đã nêu, có thể được liên kết bằng cách thao tác với ít nhất một trình tự điều

hòa, trong đó trình tự điều hòa như vậy có thể là promotor, trình tự tăng cường, hoặc trình tự kết thúc, và tốt nhất là promotor, trình tự tăng cường, hoặc trình tự kết thúc khác loại.

Các axit nucleic theo sáng chế có thể được điều chế hoặc được thu theo cách mà thực chất đã biết (ví dụ, bằng cách tổng hợp ADN tự động và/hoặc kỹ thuật ADN tái tổ hợp), dựa trên thông tin về các trình tự axit amin đối với các kháng thể theo sáng chế được nêu ở đây, như được mô tả thêm trên đây liên quan đến các kháng thể kháng PD1 theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến tế bào chủ có vector biểu hiện mã hóa chuỗi nặng của phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế và có vector biểu hiện mã hóa chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, các tế bào chủ đã nêu là các tế bào nhân chuẩn như các tế bào động vật có vú, ví dụ, các tế bào đã được nêu trên đây liên quan đến phương án về các kháng thể kháng PD1. Theo phương án khác, các tế bào chủ này là các tế bào vi khuẩn. Các tế bào hữu dụng khác là các tế bào nấm men hoặc các tế bào nấm khác.

Các phương án của sáng chế liên quan đến các dược phẩm bao gồm các kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3, kit gồm các phần, các phương pháp và sử dụng.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kit gồm các phần chứa phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế và phân tử kháng thể kháng LAG3. Tốt hơn là, phân tử kháng thể kháng LAG3 là phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kit gồm các phần chứa phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế và phân tử kháng thể kháng PD1. Tốt hơn là, phân tử kháng thể kháng PD1 là phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế. Cách khác, kháng thể kháng PD1 khác, như pembrolizumab hoặc nivolumab, có thể được sử dụng ở kit gồm các phần này.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất dược phẩm chứa phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế. Một phương án của sáng chế là phương án trong đó dược phẩm

còn chứa phân tử kháng thể kháng LAG3. Tốt hơn là, phân tử kháng thể kháng LAG3 là phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất được phẩm chứa phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế. Một phương án của sáng chế là phương án trong đó được phẩm còn chứa phân tử kháng thể kháng PD1. Tốt hơn là, phân tử kháng thể kháng PD1 là phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế. Cách khác, kháng thể kháng PD1 khác, như pembrolizumab hoặc nivolumab, có thể được sử dụng trong được phẩm này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ rằng dựa trên phần mô tả trên đây, sáng chế còn bộc lộ các được phẩm để điều trị bệnh (như được chỉ rõ chi tiết hơn dưới đây) bằng cách sử dụng các phân tử kháng thể theo sáng chế nêu trên, cũng như các phương pháp điều trị bệnh (như được chỉ rõ chi tiết hơn dưới đây) bằng cách sử dụng các được phẩm hoặc các phân tử kháng thể như vậy theo sáng chế.

Để tránh nghi ngờ, kit gồm các phần và được phẩm theo sáng chế có thể chứa bất kỳ trong số các phân tử kháng thể kháng PD1 đặc hiệu theo sáng chế và/hoặc phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế như được mô tả trên đây.

Khi phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế và phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế được dùng một cách đồng thời thông qua cùng một đường dùng, chúng có thể được dùng dưới các dạng phối chế hoặc các được phẩm khác nhau hoặc dưới dạng một phần của dạng phối chế hoặc được phẩm kết hợp. Tương tự, khi phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế và phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế được sử dụng dưới dạng một phần của chế độ điều trị kết hợp, mỗi kháng thể có thể được dùng với cùng lượng và theo cùng chế độ như được sử dụng khi một trong số các kháng thể này được dùng một mình, và sự sử dụng kết hợp như vậy có thể hoặc có thể không dẫn đến tác dụng hiệp đồng. Tuy nhiên, nếu việc sử dụng kết hợp của các kháng thể dẫn đến tác dụng hiệp đồng, thì cũng có thể giảm lượng của một hoặc cả hai kháng thể, trong khi vẫn đạt được tác dụng điều trị mong muốn. Điều này có thể, ví dụ, là hữu dụng để tránh, hạn chế hoặc làm giảm bất kỳ tác dụng phụ không mong muốn nào mà liên quan đến việc sử dụng một hoặc cả hai kháng thể khi chúng được dùng với lượng thông thường của chúng, trong khi vẫn đạt được tác dụng được lý hoặc điều trị mong muốn.

Dược phẩm, phương pháp dùng, và liều lượng

Sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm để điều trị các bệnh (như được chỉ rõ chi tiết hơn dưới đây), trong đó các dược phẩm này chứa ít nhất một phân tử kháng thể theo sáng chế. Sáng chế còn bao hàm các phương pháp điều trị bệnh (như được chỉ rõ chi tiết hơn dưới đây) sử dụng ít nhất một phân tử kháng thể theo sáng chế hoặc dược phẩm như nêu trên, và còn bao hàm việc bào chế thuốc để điều trị bệnh này bằng cách sử dụng (các) phân tử kháng thể theo sáng chế hoặc dược phẩm như vậy.

Các phân tử kháng thể theo sáng chế và/hoặc các dược phẩm chứa chúng có thể được dùng cho bệnh nhân cần điều trị theo cách thức thích hợp bất kỳ, tùy thuộc vào dạng phối chế hoặc dược phẩm cụ thể được sử dụng. Do đó, các phân tử kháng thể theo sáng chế và/hoặc các dược phẩm chứa chúng có thể, ví dụ, được dùng trong tĩnh mạch (i.v.), dưới da (s.c.), trong cơ (i.m.), trong phúc mạc (i.p.), qua da, qua đường miệng, dưới lưỡi (ví dụ, dưới dạng viên nén dưới lưỡi, thuốc phun hoặc nhỏ giọt được đặt dưới lưỡi và được hấp thụ thông qua màng nhầy vào mạng mao mạch dưới lưỡi), (trong) mũi (ví dụ dưới dạng thuốc phun vào mũi và/hoặc dưới dạng khí dung), tại chỗ, bằng cách dùng thuốc đạn, bằng cách hít, hoặc cách thức thích hợp bất kỳ khác với lượng hoặc liều hữu hiệu.

Các phân tử kháng thể theo sáng chế và/hoặc các dược phẩm chứa chúng được dùng theo chế độ điều trị mà thích hợp để điều trị và/hoặc làm thuyên giảm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý cần được điều trị hoặc làm thuyên giảm. Bác sỹ điều trị nói chung sẽ có thể xác định chế độ điều trị thích hợp, tùy thuộc vào các yếu tố như bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý cần được điều trị hoặc làm thuyên giảm, độ nặng của bệnh, độ nặng của các triệu chứng bệnh, các phân tử kháng thể cụ thể theo sáng chế được sử dụng, đường dùng cụ thể và dạng bào chế hoặc dược phẩm được sử dụng, tuổi tác, giới tính, trọng lượng, chế độ ăn uống, tình trạng chung của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự đã biết đối với bác sỹ điều trị. Nói chung, chế độ điều trị sẽ gồm việc dùng một hoặc nhiều phân tử kháng thể theo sáng chế, dùng một hoặc nhiều dược phẩm chứa chúng, với các lượng hoặc liều hữu hiệu trong điều trị.

Nói chung, để điều trị và/hoặc làm thuyên giảm các bệnh, các rối loạn và các tình trạng bệnh lý được nêu ở đây và tùy thuộc vào bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể được điều trị, hiệu lực của phân tử kháng thể đặc hiệu theo sáng chế

được sử dụng, đường dùng cụ thể và dạng bào chế hoặc dược phẩm cụ thể được sử dụng, các phân tử kháng thể theo sáng chế sẽ thường được dùng với lượng từ 0,005 đến 20,0 mg trên một kilogram thể trọng và liều lượng tốt hơn là từ 0,05 đến 10,0 mg/kg/liều, và tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 10 mg/kg/liều, liên tục (ví dụ, bằng cách truyền) hoặc tốt hơn nữa là dưới dạng các liều đơn (ví dụ như các liều dùng hai lần mỗi tuần, hàng tuần, hoặc hàng tháng; xem dưới đây), nhưng có thể thay đổi đáng kể, đặc biệt là tùy thuộc vào các thông số nêu trên. Do đó, trong một số trường hợp, có thể là đầy đủ khi sử dụng lượng ít hơn lượng tối thiểu nêu trên, trong khi ở những trường hợp khác, cần phải vượt trên giới hạn trên. Khi dùng với lượng lớn nên chia chúng thành nhiều liều nhỏ để dùng trong ngày.

Tùy thuộc vào các phân tử kháng thể cụ thể theo sáng chế và dược động học cụ thể của nó và các tính chất khác, nó có thể được dùng hàng ngày, mỗi ngày thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm hoặc thứ sáu, hàng tuần, hàng tháng, v.v.. Chế độ dùng có thể gồm việc điều trị hàng tuần, dài hạn. Thuật ngữ "dài hạn" ở đây có nghĩa là ít nhất hai tuần và tốt hơn là khoảng thời gian hàng tháng, hoặc hàng năm.

Hiệu quả của các phân tử kháng thể theo sáng chế, và các chế phẩm chứa chúng, có thể được kiểm tra bằng cách sử dụng thử nghiệm in vitro thích hợp bất kỳ, thử nghiệm trên cơ sở tế bào, thử nghiệm in vivo và/hoặc mô hình động vật thực chất đã biết, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng, tùy thuộc vào bệnh cụ thể có liên quan. Các thử nghiệm và các mô hình động vật thích hợp sẽ trở nên rõ ràng đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, và ví dụ bao gồm các thử nghiệm và các mô hình động vật được sử dụng trong các ví dụ dưới đây.

Các chế phẩm phối chế

Đối với ứng dụng trong dược phẩm, các phân tử kháng thể theo sáng chế có thể được phối chế dưới dạng dược phẩm bào chế chứa (i) ít nhất một kháng thể theo sáng chế (tức là kháng thể kháng PD1 theo sáng chế hoặc kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế hoặc cả hai typ kháng thể theo sáng chế) và (ii) ít nhất một chất mang, chất pha loãng, tá dược, chất phụ trợ và/hoặc chất làm ổn định dược dụng, và (iii) tùy ý một hoặc nhiều polypeptit và/hoặc hợp chất có hoạt tính dược lý khác. Thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa là vật chất tương ứng không thể hiện tác dụng sinh học hoặc

cách khác là tác dụng không mong muốn khi được dùng cho đối tượng và không tương tác theo cách thức có hại với bất kỳ thành phần nào khác của dược phẩm (ví dụ như thành phần có hoạt tính dược lý) mà nó được chứa trong đó. Các ví dụ cụ thể có thể được thấy trong các Sổ tay hướng dẫn chuẩn, ví dụ như Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Company, USA (1990). Ví dụ, các kháng thể theo sáng chế có thể được phối chế và được dùng theo cách thức bất kỳ thực chất đã biết đối với các kháng thể thông thường và các mảnh kháng thể và các protein có hoạt tính dược lý khác. Do đó, theo phương án khác, sáng đề cập đến dược phẩm hoặc dược phẩm bào chế mà chứa ít nhất một kháng thể theo sáng chế và ít nhất một chất mang, chất pha loãng, tá dược, chất phụ trợ và/hoặc chất làm ổn định dược dụng, và tùy ý một hoặc nhiều chất có hoạt tính dược lý khác.

Các dược phẩm bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa, như để tiêm trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da hoặc để truyền trong tĩnh mạch có thể là, ví dụ, các dung dịch, hỗn dịch, thể phân tán, nhũ dịch hoặc bột vô trùng mà chứa thành phần hoạt tính và là thích hợp, tùy ý sau bước hòa tan hoặc pha loãng tiếp theo, để truyền hoặc tiêm. Các chất mang hoặc các chất pha loãng thích hợp cho các chế phẩm bào chế này, ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước vô trùng và các dung dịch đệm và các dung dịch được dụng như nước muối đệm phosphat sinh lý, dung dịch Ringer, dung dịch dextroza, và dung dịch Hank; dầu nước; glyxerol; etanol; các glycol như propylen glycol, cũng như các dầu khoáng, dầu động vật và dầu thực vật, ví dụ, dầu lạc, dầu đậu nành, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Các dung dịch của các phân tử kháng thể theo sáng chế có thể còn chứa chất bảo quản để ngăn ngừa sự sinh trưởng của vi sinh vật, như các chất kháng khuẩn và kháng nấm, ví dụ, p-hydroxybenzoat, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, thiomersal, (các muối với kim loại kiềm của) axit etylendiamin tetraaxetic, và các chất tương tự. Trong nhiều trường hợp, tốt hơn là dung dịch này chứa cả chất làm đẳng trương, ví dụ, đường, dung dịch đệm hoặc natri clorua. Tùy ý, các chất nhũ hóa và/hoặc các chất phân tán có thể được sử dụng. Tính chảy thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách tạo thành các liposom, bằng cách duy trì cỡ hạt mong muốn trong trường hợp thể phân tán hoặc bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Các chất khác làm chậm sự hấp thu, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin, cũng có thể được bổ

sung. Các dung dịch có thể được nạp vào các lọ tiêm, ống tiêm, chai truyền, và các vật tương tự.

Trong tất cả các trường hợp, dạng liều lượng cuối cùng phải là vô trùng, lỏng và ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản. Các dung dịch tiêm vô trùng được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất hoạt tính với lượng mong muốn trong dung môi thích hợp cùng với các thành phần khác như được liệt kê ở trên, khi cần thiết, tiếp theo là bước lọc khử trùng. Trong trường hợp bột vô trùng để điều chế dung dịch tiêm vô trùng, phương pháp bào chế được ưu tiên đó là kỹ thuật làm khô chân không và làm đông khô để tạo ra bột gồm thành phần hoạt tính cộng thêm thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ có trong dung dịch được lọc khử trùng trước đó.

Thông thường, các dung dịch nước hoặc huyền phù nước sẽ được ưu tiên. Nói chung, các dạng phối chế thích hợp đối với các protein trị liệu như các kháng thể theo sáng chế là các dung dịch protein được đệm, như các dung dịch chứa protein với nồng độ thích hợp (như từ 0,001 đến 400 mg/ml, tốt hơn là từ 0,005 đến 200 mg/ml, tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 200 mg/ml, tốt hơn nữa là 1,0 đến 100 mg/ml, như 1,0 mg/ml (dùng trong tĩnh mạch) hoặc 100 mg/ml (dùng dưới da) và dung dịch đệm nước như:

- dung dịch nước muối đệm phosphat, độ pH bằng 7,4,
- các dung dịch đệm phosphat khác, độ pH bằng 6,2 đến 8,2,
- các dung dịch đệm axetat, độ pH bằng 3,2 đến 7,5, tốt hơn là độ pH bằng từ 4,8 đến 5,5
- các dung dịch đệm histidin, độ pH bằng từ 5,5 đến 7,0,
- các dung dịch đệm succinat, độ pH bằng từ 3,2 đến 6,6, và
- các dung dịch đệm xitrat, độ pH bằng từ 2,1 đến 6,2,

và, tùy ý, các muối (ví dụ, NaCl) và/hoặc đường (ví dụ như sucroza và trehaloza) và/hoặc các rượu đa chức khác (ví dụ như manitol và glyxerol) để tạo tính đẳng trương cho dung dịch.

Các dung dịch protein được đệm được ưu tiên là các dung dịch chứa khoảng 0,05 mg/ml kháng thể theo sáng chế được hòa tan trong dung dịch đệm phosphat 25 mM, độ pH bằng 6,5, được điều chỉnh đến đẳng trương bằng cách bổ sung 220 mM

trehaloza. Ngoài ra, các chất khác như chất tẩy, ví dụ, 0,02 % Tween-20 hoặc Tween-80, có thể được chứa trong các dung dịch này. Các chế phẩm phối chế để dùng dưới da có thể chứa nồng độ cao hơn đáng kể của kháng thể theo sáng chế, như lên tới 100 mg/ml hoặc thậm chí trên 100 mg/ml. Tuy nhiên, sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là các thành phần và các lượng của chúng như được đưa ra trên đây chỉ thể hiện một lựa chọn được ưu tiên. Các cách khác và các biến thể của chúng sẽ lập tức là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, hoặc có thể dễ dàng hiểu được bắt đầu từ phần bộc lộ nêu trên.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, phân tử kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với dụng cụ hữu dụng để dùng kháng thể, như ống tiêm, bút tiêm, vi bơm, hoặc dụng cụ khác.

Ứng dụng trị liệu

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế. Theo một phương án ưu tiên, phương pháp này còn bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng phân tử kháng thể kháng LAG3. Tốt hơn là, phân tử kháng thể kháng LAG3 là phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư. Theo một phương án ưu tiên, khía cạnh còn bao gồm việc sử dụng bổ sung phân tử kháng thể kháng LAG3. Tốt hơn là, phân tử kháng thể kháng LAG3 là phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế.

Khía cạnh khác của sáng chế là việc sử dụng phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế để bào chế được phẩm để điều trị bệnh ung thư. Theo một phương án ưu tiên, khía cạnh còn bao gồm việc sử dụng bổ sung phân tử kháng thể kháng LAG3. Tốt hơn là, phân tử kháng thể kháng LAG3 là phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng PD1 được dùng cùng lúc, đồng thời, liên tục, lần lượt, tùy chọn hoặc riêng rẽ, với phân tử kháng thể kháng LAG3.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế. Theo một phương án ưu tiên, phương pháp này còn bao gồm việc cho bệnh nhân này dùng phân tử kháng thể kháng PD1. Tốt hơn là, phân tử kháng thể kháng LAG3 là phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư. Theo một phương án ưu tiên, khía cạnh còn bao gồm việc sử dụng bổ sung phân tử kháng thể kháng PD1. Tốt hơn là, phân tử kháng thể kháng PD1 là phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế.

Khía cạnh khác của sáng chế là việc sử dụng phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế để bào chế được phẩm để điều trị bệnh ung thư. Theo một phương án ưu tiên, khía cạnh còn bao gồm việc sử dụng bổ sung phân tử kháng thể kháng PD1. Tốt hơn là, phân tử kháng thể kháng PD1 là phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế.

Theo một phương án, phân tử kháng thể kháng LAG3 được dùng cùng lúc, đồng thời, liên tục, lần lượt, tùy chọn hoặc riêng rẽ, với phân tử kháng thể kháng PD1.

Để tránh nghi ngờ, các khía cạnh ứng dụng y học theo sáng chế có thể bao gồm bất kỳ trong số phân tử kháng thể kháng PD1 đặc hiệu theo sáng chế và/hoặc phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế như được mô tả trên đây.

Do các tính chất sinh học của chúng, các kháng thể theo sáng chế là thích hợp để điều trị các bệnh được đặc trưng bằng sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường, như bệnh ung thư.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "ung thư" có nghĩa bao gồm tất cả các loại phát triển có tính ung thư hoặc các quy trình gây ung thư, các mô di căn hoặc các tế bào, các mô hoặc các cơ quan biến nạp ác tính, bất kể giai đoạn hoặc typ mô bệnh học của sự xâm lấn. Các ví dụ về các rối loạn ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các khối u rắn, các bệnh ung thư huyết học, các khối u mô mềm, và các tổn thương di căn. Các ví dụ về các khối u rắn bao gồm các bệnh lý ác tính, ví dụ, sarcoma, và carcinom (bao gồm carcinom tuyến và carcinom tế bào vảy) đối với các hệ cơ quan

khác nhau, như các bệnh ảnh hưởng đến gan, phổi, vú, hệ bạch huyết, hệ tiêu hóa (ví dụ, ruột kết), đường sinh dục niệu (ví dụ, thận, các tế bào biểu mô niệu (urothelial cells)), tuyến tiền liệt và họng. Caxinom tuyến bao gồm các bệnh lý ác tính như các bệnh ung thư ruột kết phần lớn, bệnh ung thư trực tràng, caxinom tế bào thận, bệnh ung thư gan, caxinom tế bào không nhỏ của phổi, bệnh ung thư ruột non và bệnh ung thư thực quản. Caxinom tế bào vảy bao gồm các bệnh lý ác tính, ví dụ, ở phổi, thực quản, da, vùng đầu và cổ, khoang miệng, hậu môn, và cổ tử cung. Theo một phương án, bệnh ung thư là u hắc sắc tố, ví dụ, u hắc sắc tố giai đoạn tiến triển. Các tổn thương di căn của các bệnh ung thư nêu trên cũng có thể được điều trị hoặc phòng ngừa bằng cách sử dụng các phương pháp và các chế phẩm được mô tả ở đây.

Các bệnh ung thư ví dụ mà sự phát triển của chúng có thể được ức chế bằng cách sử dụng các phân tử kháng thể được bộc lộ ở đây bao gồm các bệnh ung thư thường đáp ứng với liệu pháp miễn dịch.

Ví dụ, các bệnh ung thư, các khối u, và các bệnh tăng sinh khác dưới đây có thể được điều trị bằng các kháng thể theo sáng chế, nhưng không chỉ giới hạn ở đó:

Các bệnh ung thư đầu và cổ; Các bệnh ung thư phổi, ví dụ như bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (non-small cell lung cancer - NSCLC) và bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ (small cell lung cancer - SCLC); Các bệnh ung thư trung thất, ví dụ như các khối u thần kinh và các khối u trung mô; Các bệnh ung thư đường tiêu hóa (gastrointestinal - GI), ví dụ như các bệnh ung thư thực quản, dạ dày (ung thư dạ dày), tuyến tụy, gan và đường mật (gồm, ví dụ, caxinom tế bào gan (hepatocellular carcinoma - HCC)), và ruột non và ruột già (gồm, ví dụ, bệnh ung thư đại trực tràng); Các bệnh ung thư tuyến tiền liệt; Các bệnh ung thư tinh hoàn; Các bệnh ung thư vùng phụ, ví dụ như các bệnh ung thư buồng trứng; Các bệnh ung thư vú, ví dụ như caxinom vú, ung thư vú dương tính với thụ thể hormon, ung thư vú dương tính với Her2, và ung thư vú âm tính ba; Các bệnh ung thư hệ nội tiết; Sacom mô mềm, ví dụ như sacom xơ, sacom cơ vân, sacom mạch, sacom Kaposi; Các bệnh sacom ở xương, ví dụ như u tủy, sacom xương, khối u Ewing, sacom xơ, u xương sụn, u nguyên bào xương, và u nguyên bào sụn; Các bệnh u trung biểu mô;

Các bệnh ung thư da, ví dụ như caxinom tế bào đáy, caxinom tế bào vảy, caxinom tế bào Merkel, và u hắc tố; Các khối u tân tạo của hệ thần kinh trung ương

và não, ví dụ như u tế bào hình sao, u nguyên bào đệm, u nguyên bào thần kinh đệm, và u nguyên bào võng mạc; Các u lympho và bệnh bạch huyết ví dụ như u lympho không Hodgkin tế bào B (non-Hodgkin lymphomas -NHL), u lympho không Hodgkin tế bào T, bệnh bạch cầu lympho bào tế bào B mạn tính (chronic B-cell lymphocytic leukemia - B-CLL), bệnh bạch cầu lympho bào tế bào T mạn tính (chronic T-cell lymphocytic leukemia - T-CLL), bệnh Hodgkin (Hodgkin's disease - HD), bệnh bạch cầu lympho bào hạt lớn (large granular lymphocyte leukemia - LGL), bệnh bạch cầu sinh tủy mạn tính (chronic myelogenous leukemia - CML), bệnh bạch cầu tủy bào/sinh tủy cấp (acute myelogenous/myeloid leukemia - AML), bệnh bạch cầu lympho bào cấp (acute lymphatic/lymphoblastic leukemia - ALL), bệnh đa u tủy (multiple myeloma - MM), u tương bào, và các hội chứng loạn sản tủy (myelodysplastic syndromes - MDS); và các bệnh ung thư ở vị trí tiên phát không biết.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, bệnh ung thư là ung thư phổi, tốt hơn là ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC).

Tất cả các bệnh ung thư, các khối u, các khối u tân tạo, v.v., được nêu trên đây mà được đặc trưng bằng vị trí/nguồn gốc cụ thể của chúng trong cơ thể đều có nghĩa là gồm cả các khối u tiên phát và các khối u di căn bắt nguồn từ đó.

Bệnh nhân có thể có khả năng đáp ứng hơn với việc điều trị bằng phân tử kháng thể theo sáng chế (như được mô tả ở đây) nếu bệnh nhân này bị bệnh ung thư mà được đặc trưng bằng việc có sự biểu hiện PD-L1 cao, và/hoặc trong đó bệnh ung thư được thâm nhiễm bởi các tế bào miễn dịch chống khối u, ví dụ, các lympho bào thâm nhiễm khối u. Do đó, một phương án của sáng chế là phương án trong đó bệnh nhân cần điều trị bị bệnh ung thư mà được đặc trưng bằng việc có sự biểu hiện PD-L1 cao và/hoặc trong đó bệnh ung thư được thâm nhiễm bởi các tế bào miễn dịch chống khối u.

Hơn nữa, bệnh nhân có thể có khả năng đáp ứng hơn với việc điều trị bằng phân tử kháng thể theo sáng chế (như được mô tả ở đây) nếu bệnh nhân này bị bệnh ung thư mà được đặc trưng bằng việc có tải lượng đột biến cao. Các ví dụ về cách mà có thể đánh giá tải lượng đột biến cao bao gồm cách xác định liệu bệnh ung thư này có được đặc trưng bằng việc có tính bất ổn định vi vệ tinh, hoặc có hiệu lực sửa chữa

ADN bắt cặp sai kém hay không. Các bệnh ung thư như vậy được cho là có tính sinh miễn dịch nhiều hơn và do đó có khả năng đáp ứng hơn đối với việc điều trị bằng các chế độ trị liệu điều biến miễn dịch, như phân tử kháng thể theo sáng chế. Do đó, một phương án của sáng chế là phương án trong đó bệnh nhân cần điều trị bị bệnh ung thư mà được đặc trưng bằng việc có tải lượng đột biến cao.

Các phân tử kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng trong các chế độ trị liệu trong trường hợp điều trị dòng thứ nhất, dòng thứ hai, hoặc dòng bất kỳ khác.

Các phân tử kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa, điều trị trong thời gian ngắn hoặc thời gian dài các bệnh nêu trên, tùy ý còn kết hợp với liệu pháp xạ trị và/hoặc phẫu thuật.

Tất nhiên, phần trên còn gồm việc sử dụng các phân tử kháng thể theo sáng chế trong các phương pháp khác nhau điều trị các bệnh nêu trên bằng cách cho bệnh nhân cần điều trị dùng liệu hữu hiệu trong điều trị, cũng như việc sử dụng các phân tử kháng thể này để sản xuất các thuốc để điều trị các bệnh này, cũng như các dược phẩm chứa các phân tử kháng thể theo sáng chế, cũng như việc bào chế và/hoặc sản xuất các thuốc chứa các kháng thể như vậy theo sáng chế, và các đối tượng tương tự.

Các kết hợp với các hoạt chất khác hoặc việc điều trị khác

Phân tử kháng thể theo sáng chế, hoặc kết hợp của kháng thể kháng PD1 theo sáng chế và kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế, có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung, cụ thể là được chọn từ các tác nhân hóa trị liệu như các tác nhân gây hại ADN hoặc các hợp chất có hoạt tính trị liệu mà ức chế các quy trình hình thành mạch, các quy trình tải nạp tín hiệu hoặc các điểm kiểm tra phân bào ở các tế bào ung thư.

Tác nhân trị liệu bổ sung có thể được dùng đồng thời, tùy ý dưới dạng thành phần của cùng một dược phẩm bào chế, hoặc trước hoặc sau khi dùng phân tử kháng thể.

Theo các phương án nhất định, tác nhân trị liệu bổ sung có thể là, không giới hạn ở, một hoặc nhiều chất ức chế được chọn từ nhóm các chất ức chế EGFR, VEGFR, HER2-neu, Her3, AuroraA, AuroraB, PLK và PI3 kinaza, FGFR, PDGFR,

Raf, Ras, KSP, PDK1, PTK2, IGF-R hoặc IR.

Các ví dụ khác về các tác nhân trị liệu bổ sung là các chất ức chế CDK, Akt, src/bcr abl, cKit, cMet/HGF, c-Myc, Flt3, HSP90, các chất đối kháng hedgehog, các chất ức chế JAK/STAT, Mek, mTor, NFkappaB, proteasom, Rho, chất ức chế sự truyền tín hiệu wnt hoặc chất ức chế quy trình ubiquitin hóa hoặc chất ức chế khác đối với quy trình truyền tín hiệu Notch.

Ví dụ về các chất ức chế Aurora là, không chỉ giới hạn ở, PHA-739358, AZD-1152, AT 9283, CYC-116, R-763, VX-680, VX-667, MLN-8045, PF-3814735.

Ví dụ về chất ức chế PLK là GSK-461364.

Ví dụ về các chất ức chế raf là BAY-73-4506 (còn là chất ức chế VEGFR), PLX 4032, RAF-265 (ngoài ra còn là chất ức chế VEGFR), sorafenib (ngoài ra còn là chất ức chế VEGFR), và XL 281.

Ví dụ về các chất ức chế KSP là ispinesib, ARRY-520, AZD-4877, CK-1122697, GSK 246053A, GSK-923295, MK-0731, và SB-743921.

Ví dụ về các chất ức chế src và/hoặc bcr-abl là dasatinib, AZD-0530, bosutinib, XL 228 (còn là chất ức chế IGF-1R), nilotinib (còn là chất ức chế PDGFR và cKit), imatinib (còn là chất ức chế cKit), và NS-187.

Ví dụ về chất ức chế PDK1 là BX-517.

Ví dụ về chất ức chế Rho là BA-210.

Ví dụ về chất ức chế PI3 kinaza là PX-866, BEZ-235 (còn là chất ức chế mTor), XL 418 (còn là chất ức chế Akt), XL-147, và XL 765 (còn là chất ức chế mTor).

Ví dụ về các chất ức chế cMet hoặc HGF là XL-184 (còn là chất ức chế VEGFR, cKit, Flt3), PF-2341066, MK-2461, XL-880 (còn là chất ức chế VEGFR), MGCD-265 (còn là chất ức chế VEGFR, Ron, Tie2), SU-11274, PHA-665752, AMG-102, và AV-299.

Ví dụ về chất ức chế c-Myc là CX-3543.

Ví dụ về các chất ức chế Flt3 là AC-220 (còn là chất ức chế cKit và PDGFR), KW 2449, lestaurtinib (còn là chất ức chế VEGFR, PDGFR, PKC), TG-101348 (còn

là chất ức chế JAK2), XL-999 (còn là chất ức chế cKit, FGFR, PDGFR và VEGFR), sunitinib (còn là chất ức chế PDGFR, VEGFR và cKit), và tandutinib (còn là chất ức chế PDGFR, và cKit).

Ví dụ về các chất ức chế HSP90 là tanespimycin, alvespimycin, IPI-504 và CNF 2024.

Ví dụ về các chất ức chế JAK/STAT là CYT-997 (còn tương tác với tubulin), TG 101348 (còn là chất ức chế Flt3), và XL-019.

Ví dụ về các chất ức chế Mek là ARRY-142886, PD-325901, AZD-8330, và XL 518.

Ví dụ về các chất ức chế mTor là temsirolimus, AP-23573 (mà còn tác dụng như là chất ức chế VEGF), everolimus (ngoài ra còn là chất ức chế VEGF). XL-765 (còn là chất ức chế PI3 kinaza), và BEZ-235 (còn là chất ức chế PI3 kinaza).

Ví dụ về các chất ức chế Akt là perifosine, GSK-690693, RX-0201, và triciribin.

Ví dụ về các chất ức chế cKit là AB-1010, OSI-930 (còn có tác dụng như là chất ức chế VEGFR), AC-220 (còn là chất ức chế Flt3 và PDGFR), tandutinib (còn là chất ức chế Flt3 và PDGFR), axitinib (còn là chất ức chế VEGFR và PDGFR), XL-999 (còn là chất ức chế Flt3, PDGFR, VEGFR, FGFR), sunitinib (còn là chất ức chế Flt3, PDGFR, VEGFR), và XL-820 (còn có tác dụng như là chất ức chế VEGFR- và PDGFR), imatinib (còn là chất ức chế bcr-abl), nilotinib (còn là chất ức chế bcr-abl và PDGFR).

Ví dụ về các chất đối kháng hedgehog là IPI-609 và CUR-61414.

Ví dụ về các chất ức chế CDK là seliciclib, AT-7519, P-276, ZK-CDK (còn ức chế VEGFR2 và PDGFR), PD-332991, R-547, SNS-032, PHA-690509, và AG 024322.

Ví dụ về các chất ức chế proteasom là bortezomib, carfilzomib, và NPI-0052 (còn là chất ức chế NFkappaB).

Ví dụ về chất ức chế quy trình NFkappaB là NPI-0052.

Ví dụ về chất ức chế quy trình ubiquitin hóa là HBX-41108.

Theo các phương án ưu tiên, tác nhân trị liệu bổ sung là tác nhân chống tạo mạch.

Ví dụ về các tác nhân chống tạo mạch là các chất ức chế FGFR, PDGFR và VEGFR hoặc các phối tử tương ứng (ví dụ các chất ức chế VEGF như pegaptanib hoặc bevacizumab kháng thể kháng VEGF), và các thalidomid, như các tác nhân được chọn từ, không chỉ giới hạn ở, nintedanib, bevacizumab, motesanib, CDP-791, SU-14813, telatinib, KRN-951, ZK-CDK (còn là chất ức chế CDK), ABT-869, BMS-690514, RAF-265, IMC-KDR, IMC-18F1, IMiDs (các chất điều biến miễn dịch), dẫn xuất thalidomid CC-4047, lenalidomid, ENMD 0995, IMC-D11, Ki 23057, brivanib, cediranib, XL-999 (còn là chất ức chế cKit và Flt3), 1B3, CP 868596, IMC 3G3, R-1530 (còn là chất ức chế Flt3), sunitinib (còn là chất ức chế cKit và Flt3), axitinib (còn là chất ức chế cKit), lestaurtinib (còn là chất ức chế Flt3 và PKC), vatalanib, tandutinib (còn là chất ức chế Flt3 và cKit), pazopanib, GW 786034, PF-337210, IMC-1121B, AVE-0005, AG-13736, E-7080, CHIR 258, sorafenib tosylat (còn là chất ức chế Raf), RAF-265 (còn là chất ức chế Raf), vandetanib, CP-547632, OSI-930, AEE-788 (còn là chất ức chế EGFR và Her2), BAY-57-9352 (còn là chất ức chế Raf), BAY-73-4506 (còn là chất ức chế Raf), XL 880 (còn là chất ức chế cMet), XL-647 (còn là chất ức chế EGFR và EphB4), XL 820 (còn là chất ức chế cKit), và nilotinib (còn là chất ức chế cKit và bcr-abl).

Tác nhân trị liệu bổ sung có thể còn được chọn từ các chất ức chế EGFR, nó có thể là chất ức chế EGFR phân tử nhỏ hoặc kháng thể kháng EGFR. Ví dụ về các kháng thể kháng EGFR là, không chỉ giới hạn ở, cetuximab, panitumumab, matuzumab; ví dụ về chất ức chế EGFR phân tử nhỏ là, không chỉ giới hạn ở, gefitinib, afatinib, osimertinib và olmutinib. Ví dụ khác về chất điều biến EGFR là độc tố dung hợp EGF.

Trong số các chất ức chế EGFR và Her2, các chất ức chế hữu dụng để kết hợp với phân tử kháng thể theo sáng chế là lapatinib, gefitinib, erlotinib, cetuximab, trastuzumab, nimotuzumab, zalutumumab, vandetanib (còn là chất ức chế VEGFR), pertuzumab, XL-647, HKI-272, BMS-599626 ARRY-334543, AV 412, mAB-806, BMS-690514, JNJ-26483327, AEE-788 (còn là chất ức chế VEGFR), ARRY-333786, IMC-11F8, Zemab.

Các tác nhân khác mà có thể được kết hợp với các phân tử kháng thể theo sáng chế một cách có lợi trong liệu pháp điều trị là tositumumab và ibritumomab tiuxetan (hai kháng thể kháng CD20 được đánh dấu phóng xạ), alemtuzumab (kháng thể kháng CD52), denosumab, (chất ức chế phối tử yếu tố biệt hóa hủy cốt bào), galiximab (chất đối kháng CD80), ofatumumab (chất ức chế CD20), zanolimumab (chất đối kháng CD4), SGN40 (chất điều biến thụ thể phối tử CD40), rituximab (chất ức chế CD20) hoặc mapatumumab (chất chủ vận thụ thể TRAIL-1).

Các chất hóa trị liệu khác mà có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử kháng thể theo sáng chế được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hormon, các chất tương tự hormon và các chất kháng hormon (ví dụ, tamoxifen, toremifen, raloxifen, fulvestrant, megestrol acetat, flutamid, nilutamid, bicalutamid, cyproteron acetat, finasterid, buserelin acetat, fludrocortison, fluoxymesteron, medroxyprogesteron, octreotid, arzoxifen, pasireotid, vapreotid), các chất ức chế aromataza (ví dụ, anastrozol, letrozol, liarozol, exemestan, atamestan, formestan), các chất chủ vận và các chất đối kháng LHRH (ví dụ, goserelin axetat, leuprolid, abarelix, cetrorelix, deslorelin, histrelin, triptorelin), các chất chống chuyển hóa (ví dụ, các antifolat như methotrexat, pemetrexed, các chất tương tự pyrimidin giống 5 fluorouracil, capecitabin, decitabin, nelarabin, và gemcitabin, các chất tương tự purin và adenosin như mercaptopurin thioguanin, cladribin và pentostatin, cytarabin, fludarabin); các chất kháng sinh chống khối u (ví dụ, các anthracyclin như doxorubicin, daunorubicin, epirubicin và idarubicin, mitomycin-C, bleomycin dactinomycin, plicamycin, mitoxantron, pixantron, streptozocin); các dẫn xuất platin (ví dụ, cisplatin, oxaliplatin, carboplatin, lobaplatin, satraplatin); các tác nhân alkyl hóa (ví dụ, estramustin, meclorothamin, melphalan, chlorambucil, busulphan, dacarbazin, cyclophosphamid, ifosfamid, hydroxyure, temozolomid, các nitrosoure như carmustin và lomustin, thiotepa); các chất chống gián phân (ví dụ, các vinca alkaloid như vinblastin, vindesin, vinorelbin, vinflunin và vincristin; và các taxan như paclitaxel, docetaxel và các chế phẩm phối chế của chúng, larotaxel; simotaxel, và các epothilon như ixabepilon, patupilon, ZK-EPO); các chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, các epipodophyllotoxin như etoposid và etopophos, teniposid, amsacrin, topotecan, irinotecan) và các chất hóa trị liệu khác như amifostin, anagrelid, interferon alpha, procarbazin, mitotan, và porfimer, bexaroten, celecoxib.

Theo các phương án nhất định, tác nhân trị liệu bổ sung có thể là tác nhân trị liệu miễn dịch khác, như các chất điều biến của các chất ức chế điểm kiểm tra dưới đây: TIM3, PD-L1 (ví dụ, atezolizumab, avelumab hoặc durvalumab), PD-L2, CTLA-4, VISTA, BTLA, TIGIT, CD160, LAIR1, 2B4, CEACAM.

Theo các phương án khác, tác nhân trị liệu miễn dịch có thể là vacxin ung thư.

Khi hai hoặc nhiều chất hoặc nguyên tắc được sử dụng là một phần của chế độ điều trị kết hợp, chúng có thể được dùng thông qua cùng một đường dùng hoặc qua các đường dùng khác nhau, ở thời điểm về cơ bản giống nhau (tức là đồng thời, cùng lúc) hoặc ở các thời điểm khác nhau (ví dụ, liên tục, lần lượt, liên tiếp, luân phiên, hoặc theo dạng khác của chế độ thay đổi).

Khi các chất hoặc các nguyên tắc được dùng một cách đồng thời thông qua cùng đường dùng, chúng có thể được dùng dưới dạng các dược phẩm phối chế khác nhau hoặc dưới dạng các dược phẩm khác nhau hoặc dưới dạng một phần của dược phẩm hoặc dược phẩm phối chế kết hợp. Tương tự, khi hai hoặc nhiều hoạt chất hoặc nguyên tắc được sử dụng là một phần của chế độ điều trị kết hợp, mỗi chất hoặc nguyên tắc có thể được dùng với cùng lượng và theo cùng chế độ như được sử dụng khi chính hợp chất hoặc nguyên tắc được sử dụng, và sự sử dụng kết hợp như vậy có thể hoặc không thể dẫn đến tác dụng hiệp đồng. Tuy nhiên, khi sự sử dụng kết hợp của hai hoặc nhiều hoạt chất hoặc nguyên tắc dẫn đến hiệu quả hiệp đồng, thì việc sử dụng này cũng có thể làm giảm lượng của một, nhiều hoặc tất cả các chất hoặc nguyên tắc được sử dụng, trong khi vẫn đạt được tác dụng điều trị mong muốn. Điều này có thể, ví dụ, hữu dụng để tránh, hạn chế hoặc làm giảm bất kỳ tác dụng phụ không mong muốn nào mà liên quan đến việc dùng một hoặc nhiều chất hoặc nguyên tắc khi chúng được sử dụng với lượng thông thường của chúng, trong khi vẫn đạt được hiệu quả dược lý hoặc điều trị mong muốn.

Tất nhiên là, phần nêu trên còn bao gồm chế phẩm bào chế, và các phương pháp bào chế, các kháng thể theo sáng chế để sử dụng kết hợp với các đối tác kết hợp nêu trên. Sáng chế cũng bao gồm chế phẩm bào chế, và các phương pháp bào chế, các đối tác kết hợp nêu trên để sử dụng kết hợp với các kháng thể theo sáng chế.

Các phân tử kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các chế độ điều trị khác, ví dụ, với liệu pháp phẫu thuật và/hoặc liệu pháp xạ trị.

Kit và phương pháp sản xuất và tinh chế

Sáng chế còn bao gồm các kit chứa ít nhất một kháng thể theo sáng chế và một hoặc nhiều thành phần khác được chọn từ nhóm bao gồm các dược chất khác được sử dụng để điều trị các bệnh và các rối loạn như được nêu trên đây.

Theo một phương án, kit bao gồm chế phẩm chứa lượng hữu hiệu của phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế dưới dạng liều đơn vị. Theo một phương án, kit bao gồm chế phẩm chứa lượng hữu hiệu của phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế dưới dạng liều đơn vị. Theo phương án khác, kit gồm cả chế phẩm chứa lượng hữu hiệu của phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế dưới dạng liều lượng đơn vị và chế phẩm chứa lượng hữu hiệu của phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế dưới dạng liều lượng đơn vị.

Theo một số phương án, kit gồm đồ chứa tiết trùng mà chứa chế phẩm này; các đồ chứa này có thể là các hộp, ống tiêm, chai, lọ nhỏ, ống, túi, túi nhỏ, vỉ phòng, hoặc các dạng đồ chứa thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực này. Các đồ chứa như vậy có thể được làm từ nhựa, thủy tinh, giấy mỏng, lá kim loại, hoặc các vật liệu khác thích hợp để giữ thuốc.

Nếu muốn, phân tử kháng thể theo sáng chế, hoặc kết hợp của cả hai loại kháng thể theo sáng chế, được cung cấp cùng với các hướng dẫn sử dụng kháng thể / các kháng thể cho đối tượng bị ung thư. Các hướng dẫn này sẽ thường gồm thông tin về việc sử dụng chế phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa ung thư. Theo các phương án khác, các hướng dẫn này gồm ít nhất một trong số các yếu tố sau: phần mô tả tác nhân trị liệu; phác đồ liều dùng và cách dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư hoặc các triệu chứng của chúng; hướng dẫn về sự thận trọng, các khuyến cáo, các chỉ định; các chống chỉ định; thông tin quá liều; các phản ứng phụ; tính chất dược lý ở động vật; các thử nghiệm lâm sàng; và/hoặc thông tin tham khảo. Các hướng dẫn có thể được in trực tiếp trên đồ chứa (nếu có), hoặc dưới dạng nhãn được áp dụng cho

đồ chứa, hoặc dưới dạng tờ roi, sổ tay hướng dẫn, thẻ hoặc bì riêng rẽ được cung cấp trong hoặc cùng với đồ chứa.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp sản xuất phân tử kháng thể theo sáng chế, các phương pháp này thường gồm các bước sau:

- nuôi cấy các tế bào chủ chứa vector biểu hiện chứa axit nucleic mã hóa phân tử kháng thể theo sáng chế trong các điều kiện mà cho phép tạo thành kháng thể theo sáng chế; và

- thu hồi phân tử kháng thể được biểu hiện bởi các tế bào chủ từ môi trường nuôi cấy; và

- tùy ý tinh chế và/hoặc cải biến và/hoặc xử lý tiếp phân tử kháng thể theo sáng chế.

Axit nucleic theo sáng chế có thể là, ví dụ, phân tử ADN chứa các trình tự mã hóa cũng như các trình tự điều hòa và tùy ý các intron tự nhiên hoặc nhân tạo, hoặc có thể là phân tử ADN bổ trợ. Nó có thể có các codon gốc của nó hoặc có thể có sự sử dụng codon được tối ưu hóa mà đã được làm thích nghi một cách đặc hiệu để biểu hiện trong tế bào chủ hoặc sinh vật chủ dự tính. Theo một phương án của sáng chế, axit nucleic theo sáng chế về cơ bản là ở dưới dạng được phân lập, như được định nghĩa trên đây.

Axit nucleic theo sáng chế sẽ thường được kết hợp vào vector biểu hiện, tức là vector mà có thể cung cấp sự biểu hiện của polypeptit khi được chuyển nhiễm vào tế bào chủ thích hợp hoặc hệ biểu hiện khác.

Để sản xuất các kháng thể theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể chọn từ rất nhiều hệ biểu hiện đã được biết rõ trong lĩnh vực này, ví dụ, các hệ biểu hiện được xem xét bởi Kipriyanow and Le Gall, 2004.

Các vector biểu hiện bao gồm các plasmit, các retrovirus, các cosmit, các episom thu được từ EBV, và các dạng tương tự. Vector biểu hiện và các trình tự kiểm soát biểu hiện được chọn để tương hợp với tế bào chủ. Gen chuỗi nhẹ của kháng thể và gen chuỗi nặng của kháng thể có thể được chèn vào các vector riêng biệt. Theo các phương án nhất định, cả hai trình tự ADN đều được chèn vào cùng một vector biểu hiện.

Các vector thuận tiện là các vector mà mã hóa trình tự globulin miễn dịch CH (nặng cố định) hoặc CL (nhẹ cố định) đầy đủ về mặt chức năng của người, với các vị trí giới hạn thích hợp được xử lý sao cho trình tự VH (nặng biến đổi) hoặc VL (nhẹ biến đổi) bất kỳ có thể được chèn vào và được biểu hiện một cách dễ dàng, như nêu trên. Đối với chuỗi nặng của kháng thể, chuỗi nặng này có thể là, không chỉ giới hạn ở, isotyp IgG bất kỳ (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) hoặc các globulin miễn dịch khác, gồm cả các biến thể alen.

Vector biểu hiện tái tổ hợp có thể còn mã hóa peptit tín hiệu mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiết chuỗi kháng thể từ tế bào chủ. ADN mã hóa chuỗi kháng thể có thể được tách dòng vào vector sao cho peptit tín hiệu được liên kết trong khung với đầu tận cùng amin của ADN chuỗi kháng thể thành thực. Peptit tín hiệu này có thể là peptit tín hiệu globulin miễn dịch hoặc peptit khác loại từ protein phi globulin miễn dịch. Cách khác, trình tự ADN mã hóa chuỗi kháng thể có thể đã chứa trình tự peptit tín hiệu.

Ngoài các trình tự ADN chuỗi kháng thể, các vector biểu hiện tái tổ hợp thường mang các trình tự điều hòa, tùy ý các trình tự điều hòa khác loại, gồm các promotor, các yếu tố tăng cường, các tín hiệu kết thúc và polyadenyl hóa và các yếu tố kiểm soát sự biểu hiện khác mà kiểm soát sự biểu hiện của các chuỗi kháng thể ở tế bào chủ. Các ví dụ về các trình tự promotor (được minh họa cho sự biểu hiện ở các tế bào động vật có vú) là các promotor và/hoặc các yếu tố tăng cường thu được từ CMV (như promotor/yếu tố tăng cường CMV Simian Virus 40 (SV40)), adenovirus, (ví dụ, promotor muộn chủ yếu adenovirus (adenovirus major late promoter - AdMLP)), polyoma và các promotor mạnh của động vật có vú như các promotor actin và globulin miễn dịch tự nhiên. Ví dụ về các tín hiệu polyadenyl hóa là BGH polyA, polyA muộn hoặc sớm SV40; cách khác, 3'UTRs của các gen globulin miễn dịch, v.v. Có thể được sử dụng.

Các vector biểu hiện tái tổ hợp có thể còn mang các trình tự mà điều hòa sự sao chép của các vector trong các tế bào chủ (ví dụ, các điểm khởi đầu sao chép) và các gen đánh dấu có thể chọn lọc. Các phân tử axit nucleic mã hóa chuỗi nặng hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó và/hoặc chuỗi nhẹ hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó của kháng thể theo sáng chế, và các vector chứa các phân tử ADN này có thể được

đưa vào các tế bào chủ, ví dụ, các tế bào vi khuẩn hoặc các tế bào nhân chuẩn cao hơn, ví dụ, các tế bào động vật có vú, theo các phương pháp chuyển nhiễm đã được biết rõ trong lĩnh vực này, bao gồm chuyển nhiễm qua trung gian liposom, chuyển nhiễm qua trung gian polycation, dung hợp tế bào trần, vi tiêm, kết tủa canxi phosphat, điện di hoặc truyền bằng các vector virus.

Tốt hơn là, các phân tử ADN mã hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có mặt trên hai vector biểu hiện mà được đồng chuyển nhiễm vào tế bào chủ, tốt hơn là tế bào động vật có vú.

Các dòng tế bào động vật có vú sẵn sàng làm vật chủ để biểu hiện đã được biết rõ trong lĩnh vực này và bao gồm, trong số những dòng tế bào khác, tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (Chinese hamster ovary - CHO), tế bào NS0, SP2/0, tế bào HeLa, tế bào thận chuột đồng con (baby hamster kidney - BHK), tế bào thận khí (COS), tế bào caxinom người (ví dụ, tế bào Hep G2 và A-549), tế bào 3T3 hoặc các dẫn xuất/thể hệ con của dòng tế bào bất kỳ như vậy. Các tế bào động vật có vú khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dòng tế bào chuột nhắt, chuột cống, khí, và các dòng tế bào loài gặm nhấm, hoặc các tế bào nhân chuẩn khác, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các tế bào nấm men, côn trùng và thực vật, hoặc các tế bào nhân sơ như vi khuẩn có thể được sử dụng.

Các phân tử kháng thể theo sáng chế được sản xuất bằng cách nuôi cấy các tế bào chủ trong thời gian đủ để cho phép biểu hiện phân tử kháng thể trong các tế bào chủ. Tốt hơn là, các phân tử kháng thể được thu hồi từ môi trường nuôi cấy dưới dạng polypeptit được tiết hoặc nó có thể được thu hồi từ các sản phẩm phân giải tế bào chủ nếu, ví dụ, được biểu hiện mà không có tín hiệu kích thích bài tiết. Việc tinh chế các phân tử kháng thể là cần thiết, bằng cách sử dụng các phương pháp tinh chế protein chuẩn được sử dụng cho các protein tái tổ hợp và các protein tế bào chủ theo cách mà thu được các chế phẩm điều chế về cơ bản là đồng nhất của kháng thể. Bằng cách ví dụ, các phương pháp tinh chế nêu trong lĩnh vực này hữu dụng để thu được các phân tử kháng thể theo sáng chế bao gồm, bước đầu tiên là, loại bỏ các tế bào và/hoặc mảnh tế bào dạng hạt ra khỏi môi trường nuôi cấy hoặc sản phẩm phân giải. Sau đó kháng thể được tinh chế từ các protein, các polypeptit và các axit nucleic tạp nhiễm hòa tan, ví dụ, bằng cách tách phân đoạn trên các cột ái lực miễn dịch hoặc trao đổi

ion, kết tủa etanol, HPLC pha đảo, sắc ký Sephadex, sắc ký trên silic oxit hoặc trên nhựa trao đổi cation. Đối với bước cuối cùng trong quy trình để thu chế phẩm điều chế phân tử kháng thể, phân tử kháng thể được tinh chế có thể được làm khô, ví dụ, làm đông khô, như được mô tả dưới đây cho các ứng dụng trị liệu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tạo ra các kháng thể của chuột gắn kết với PD1 và phong bế sự gắn kết của PDL-1 với PD1.

Miền ngoại bào (extracellular domain - ECD) của protein PD1 của người (các axit amin 21-170 có số truy cập GenBank AAO63583.1) được tổng hợp và được điều chế làm kháng nguyên. Sau đó các con chuột nhắt được gây miễn dịch và sau đó được tăng cường bằng protein ECD PD1 của người theo các kỹ thuật gây miễn dịch chuẩn trong phòng thí nghiệm.

Sau đó huyết tương được thu hoạch từ các con chuột nhắt được gây miễn dịch này và được sàng lọc để xác định các con có đủ độ chuẩn của globulin miễn dịch kháng PD1. Theo các phương pháp chuẩn trong phòng thí nghiệm, các lympho bào từ các con chuột nhắt được chọn được thu hoạch và được dung hợp với các tế bào u tủy của chuột nhắt để tạo ra các tế bào lai. Các tế bào lai này sau đó được sàng lọc để xác định các dòng lai mà sản xuất các phân tử kháng thể mà thể hiện sự gắn kết với PD1 (ECD) của người trong khoảng ái lực nM thấp, và còn phong bế sự gắn kết của PD-L1 của người với PD1, sử dụng các thử nghiệm được mô tả dưới đây.

Một số tế bào lai mà sản xuất các kháng thể mà gắn kết với PD1 người và phong bế sự gắn kết với PD-L1 của người được chọn, các miền biến đổi của kháng thể được phân lập và được tách dòng bằng cách sử dụng các bộ môi PCR chuẩn.

Từ thử nghiệm này, dòng lai chuột, được gọi là 77E11, được xác định trong đó nó sản xuất các kháng thể đơn dòng thể hiện ái lực gắn kết nM thấp với PD1 (ECD) của người và còn phong bế sự gắn kết của PD-L1 với PD1.

Trình tự axit amin của miền biến đổi của kháng thể đơn dòng được sản xuất bởi 77E11 được thể hiện trên Fig.1.

Ví dụ 2: Tạo ra các kháng thể kháng PD1 được làm giống như của người

Các gen V của dòng tế bào lai 77E11 của chuột được xác định theo các phương thức PCR và giải trình tự đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Sau đó, các gen V được dung hợp đến mức khớp gần nhất với các gen dòng mầm của người, sử dụng các công nghệ sinh học phân tử chuẩn. Trong trường hợp 77E11, việc này dẫn đến các phân tử kháng thể khảm chuột/người có các gốc axit amin Vk và Vh của chuột nhất được dung hợp với các gốc axit amin Ck và Ch1 của người.

Khi được điều chế, kháng thể khảm chuột/người sau đó được cho qua quy trình “làm giống như của người”. Ở đây, các thư viện axit amin đột biến của các dòng Fab 77E11 khảm được điều chế. Các vị trí thư viện bổ sung cũng được điều chế để loại bỏ các gánh nặng trình tự (tức là các gốc axit amin được biết là gây miễn dịch hoặc tạo ra các vấn đề tiềm tàng khi sản xuất). Các thư viện đột biến này thường có 5 đến 10 vị trí cặp đôi (chuột với người) trên một vùng V. Một số thư viện nhỏ hơn có thể được xây dựng để hướng đến các gánh nặng cụ thể trong các vùng V phức tạp hơn. Các thư viện như vậy được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn trong lĩnh vực này, và có thể dễ dàng được sử dụng bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này.

Sau khi hoàn thành giai đoạn này, một số Fab “được làm giống như của người” khác nhau thu được từ trình tự Fab 77E11 gốc của chuột được điều chế. Các Fab được làm giống như của người này được kiểm tra khả năng của chúng trong việc gắn kết với PD1 của người và phong bế sự tương tác của PD-L1 với PD1. Các Fab được xử lý về mặt di truyền mà thể hiện là bằng hoặc tốt hơn Fab khảm tương ứng được lựa chọn sau đó. Trình tự axit amin của chúng được phân tích về mức phần trăm trình tự của người, tính sinh miễn dịch khả dĩ, và được loại bỏ các gánh nặng về trình tự.

Sau khi chọn lọc các Fab được làm giống như của người tốt nhất, các Fab này sau đó được đưa vào trong dạng globulin miễn dịch IgG4 (Pro) hoặc IgG1KO của người. IgG4 (Pro) khác với trình tự IgG4 chính tắc của người bởi việc có serin 241 được biến đổi thành prolin, sự biến đổi này đã được chứng minh là làm tối thiểu hóa sự trao đổi nhánh Fab động giữa các phân tử IgG4. IgG1KO khác với trình tự IgG1 chính tắc của người bởi hai đoạn thể axit amin (L234A, L235A) được biết là tối thiểu hóa chức năng tác động của các phân tử kháng thể.

Khi hoàn thành thử nghiệm này, 5 phiên bản được làm giống như của người khác nhau của Fab 77E11 khảm chuột/người ban đầu đã được điều chế. Các phiên bản này được gọi là: PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 và PD1-5.

Trình tự axit amin của các CDR đối với PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 và PD1-5, các trình tự VH và VL và các trình tự HC và LC đầy đủ được thể hiện trong bảng ở cuối đơn sáng chế này. Để tránh nghi ngờ, mối tương quan giữa các kháng thể và SEQ ID NO của chúng còn được thể hiện trong bảng dưới đây:

Bảng 1: SEQ ID NO đối với các kháng thể kháng PD1 theo sáng chế

Kháng thể kháng PD1	Trình tự CDR	Trình tự VH	Trình tự VL	Trình tự HC	Trình tự LC
PD1-1	1-6	19	20	29	30
PD1-2	7-12	21	22	31	32
PD1-3	13-18	23	24	33	34
PD1-4	13-18	25	26	35	36
PD1-5	13-18	27	28	37	38

Ví dụ 3: Kháng thể gắn kết với PD1 của người và phong bế sự tương tác phối tử PD1

Sự gắn kết của các kháng thể kháng PD1 được làm giống như của người đại diện thu được từ thể lai 77E11 của chuột (như được mô tả trong ví dụ 2) với PD1 của người được xác định.

Các ái lực gắn kết với PD1 dạng monome tái tổ hợp của người được đo bằng SPR sử dụng dụng cụ ProteOn XPR36. Các kháng thể PD1-1, PD1-2 và PD1-3 được bắt giữ trên các bề mặt Protein A/G mà là amin kết hợp với bề mặt. ECD PD1 của người được tiêm vào trên các kháng thể được bắt giữ trong 600 giây ở lưu lượng 30 μ l/phút và phân ly trong 1200 giây. Nồng độ của ECD PD1 của người là 0 nM, 6,25 nM, 12,5 nM, 25 nM, 50 nM, và 100 nM. Dữ liệu nền được trừ ra khỏi dữ liệu thô và

sau đó đồ thị đáp ứng theo thời gian được khớp toàn bộ đến mức gắn kết Langmuir 1:1 để cung cấp các giá trị ái lực (K_D).

Sử dụng phương thức này, đã xác định được rằng các kháng thể PD1-1, PD1-2 và PD1-3 gắn kết với PD1 của người như được thể hiện trong bảng dưới đây.

Bảng 2: Sự gắn kết với PD1 tái tổ hợp của người (K_D , nM)

Kháng thể	K_D , nM
PD1-1	16,6
PD1-2	61,8
PD1-3	6,0

Sau đó các kháng thể PD1 theo sáng chế được kiểm tra khả năng phong bế sự gắn kết của PD-L1/2 của người với PD1 của người được biểu hiện trên các tế bào CHO bề mặt. Các tế bào CHO biểu hiện PD1 được ủ với nồng độ cố định của PD-L1 hoặc PD-L2 tái tổ hợp được đánh dấu bằng biotin với sự có mặt của các kháng thể kháng PD1 theo sáng chế (PD1-1 đến PD1-5). Hỗn hợp được ủ trong 1 giờ ở 37°C. PD-L1/L2 gắn kết tế bào được phát hiện bằng Streptavidin đã đánh dấu bằng Europium và mức huỳnh quang được đo bằng cách sử dụng máy đọc đĩa Perkin Elmer Victor X4. Dữ liệu được biểu hiện dưới dạng phần trăm ức chế. 0% ức chế được định nghĩa là giá trị huỳnh quang của các tế bào được ủ với phối tử không có kháng thể, và 100% ức chế được định nghĩa là tín hiệu thu được chỉ với các tế bào mà không có phối tử được đánh dấu và kháng thể. Giá trị phần trăm ức chế được tính trong Excel và việc khớp đường cong được thực hiện bằng phần mềm GraphPad Prism. Các điểm dữ liệu của đường cong là các giá trị trung bình của các phép đo ba lần.

Các đường cong ức chế và các nồng độ mAb cần thiết để đạt mức 90% ức chế (IC_{90}) sự phong bế phối tử được thể hiện trên Fig.2 và bảng 3.

Bảng 3: Hoạt tính phong bế phối tử của các mAb PD1

Kháng thể	PD-L1 IC_{90} (nM)	IC_{90} PD-L2 (nM)
-----------	----------------------	----------------------

PD1-1	2,12	2,09
PD1-2	2,97	3,64
PD1-3	1,68	1,95
PD1-4	2,04	2,71
PD1-5	2,09	3,31

Từ phân tích này, rõ ràng là các kháng thể kháng PD1 được làm giống như của người theo sáng chế thể hiện các tính chất gắn kết có hiệu lực đối với PD1, và còn ức chế một cách hữu hiệu sự tương tác của PD-1 với PD-L1 và PD-L2.

Ví dụ 4: Sự kích thích đáp ứng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên bởi kháng thể kháng PD1

Các kháng thể kháng PD1 được làm giống như của người được điều chế theo các phương pháp nêu trên sau đó được kiểm tra khả năng của chúng trong việc kích thích sự sản xuất cytokin của các tế bào T ghi nhớ CD4 đặc hiệu với Tetanus (biến độc tổ uốn ván).

Đối với thử nghiệm này, các tế bào T từ các PBMC thu được từ những người cho khỏe mạnh được khai triển với sự có mặt của biến độc tổ uốn ván và được nuôi cấy đồng thời với các tế bào tua trưởng thành tự thân (DCs) đã được nạp biến độc tổ uốn ván trong 2 ngày. Bước nuôi cấy đồng thời được lặp lại lần thứ hai theo cách tương tự với sự có mặt của các kháng thể kháng PD1 đại diện theo sáng chế. Khi kết thúc bước đồng nuôi cấy thứ hai, các dịch nổi được phân tích về IFN-gamma bằng phương pháp ELISA và kết quả được thể hiện trên Fig.3.

Tất cả các kháng thể PD1 theo sáng chế được kiểm tra đều thể hiện sự hoạt hóa rất hiệu lực phụ thuộc rõ ràng vào liều lượng của các tế bào T như được đo bằng sự giải phóng IFN-gamma. Nếu các kháng thể PD1 theo sáng chế được kết hợp với

các kháng thể kháng LAG3, có thể thấy được hoạt tính tốt hơn khi so với các kết hợp kháng thể kháng PD1 tham chiếu trong lĩnh vực này (xem ví dụ 12 và Fig.8).

Ví dụ 5: Lập bản đồ epitop của các kháng thể đơn dòng kháng PD1 được làm giống như của người.

Epitop của kháng thể kháng PD1 đại diện theo sáng chế và phân tử kháng thể tham chiếu trong lĩnh vực này có cùng trình tự axit amin là nivolumab được phân tích bằng các thử nghiệm trao đổi hydro-đoteri (HDX), các thử nghiệm này đã phát hiện ra các khác biệt về epitop ở mức axit amin riêng rẽ trong các epitop của kháng thể.

Phân tích HDX thể hiện rằng kháng thể kháng PD1 theo sáng chế và phân tử kháng thể tham chiếu trong lĩnh vực này gắn kết với các vùng tương tự và chồng lấn của PD1 của người. Tuy nhiên, các epitop là không giống nhau, trong đó kháng thể PD1 đại diện theo sáng chế gắn kết với yếu tố trình tự bổ sung như được mô tả chi tiết trong bảng 4.

Bảng 4: Việc lập bản đồ epitop của các phân tử kháng thể kháng PD1 bằng phương pháp phổ khối trao đổi hydro-đoteri

Kháng thể	Các vùng gắn kết PD-1 (aa *)	Epitop
kháng thể tham chiếu đối với nivolumab	125-138	A ₁₂₅ ISLAPKA <u>QIKESL</u> ** (SEQ ID NO:115)
PD1-3	80-95, 125-138	AAFPEDRSQPGQDCRF (SEQ ID NO:116) A ₁₂₅ ISLAPKA <u>QIKESL</u> ** (SEQ ID NO:115)

* PD1 được sử dụng để đánh số: GenBank AAO63583.1

**** Các axit amin liên quan đến sự gắn kết được thể hiện dưới dạng được **bôi đậm**, các khác biệt được gạch chân**

Ví dụ 6: Hiệu lực *in vivo* của các phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế trong mô hình chuột nhắt gắn hPD-1

Mục đích của thử nghiệm là để đo hiệu lực của các phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế sử dụng chuột nhắt có khả năng miễn dịch đầy đủ có mang sự biến đổi gen mà thay thế miền ngoại bào của PD1 của chuột bằng vùng tương ứng của PD1 của người. Chuột nhắt C57BL/6NTac-*PDCD1^{tm(PDCD1)Arte}* được sử dụng cho thử nghiệm này được cung cấp bởi ISIS INNOVATION LIMITED, Oxford, England và từ giờ được gọi là “chuột nhắt gắn hPD1”.

Các tế bào MC-38 được tiêm dưới da vào sườn của các con chuột nhắt gắn hPD1 và việc điều trị được bắt đầu vào ngày 6 sau khi tiêm tế bào. Các con chuột này được nhận PBS, đối chứng Isotyp hoặc phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế ở mức liều 10 mg/kg hai lần hàng tuần (q3or4d) hoặc PD1-3 được dùng chỉ một lần.

Fig.4 thể hiện thể tích khối u theo thời gian của các con chuột gắn hPD1 riêng rẽ được cấy MC38 và bảng 5 tổng kết mức ức chế phát triển khối u (tumor growth inhibition - TGI) ở ngày 23 sau khi tiêm tế bào và các đáp ứng hoàn toàn được thấy ở cuối quá trình thử nghiệm.

Đáp ứng hoàn toàn (Complete Response - CR) được xác định khi (i) kích cỡ khối u là giống hoặc nhỏ hơn so với số đo đầu tiên và (ii) kiểm tra bằng mắt vật liệu mang dư (matrigel) thể hiện không có mô khối u. Có thể chứng minh rằng chế độ dùng liều đơn đối với PD1-3 thể hiện các tác dụng mạnh mẽ và kháng khối u (TGI=90%; với 2 con chuột nhắt thể hiện CR) tương đương khi so với chế độ dùng liều hai lần mỗi tuần. Thử nghiệm này thể hiện rằng thậm chí liều đơn của phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế cũng là đủ để đạt được hiệu lực, điều này có thể là do thời gian bán thải dài hơn.

Bảng 5: TGI đối với PD1

	TGI [%]	CR [n/10]

PBS	-	0
PD-1 Isotyp	12	0
PD1-3 (q3or4d)	83	3
PD1-3 (một lần)	90	2

Ví dụ 7: Dược động học tiền lâm sàng của các phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế.

Các tính chất dược động học (PK) của phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế được xác định trong liều đơn dùng trong tĩnh mạch (*i.v.*). Thử nghiệm PK ở các con khỉ *Cynomolgus*.

Phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế được dùng với liều 1 mg/kg *i.v.* thể hiện mức thanh thải huyết tương trung bình (CL) là 0,28 ml/giờ/kg. Thể tích phân bố trung bình (*V_{ss}*) đối với PD1-3 là 58 ml/kg. Thời gian bán thải cuối cùng trung bình đối với PD1-3 là 11 ngày.

AUC và *c_{max}* của PD1-3 ở mức liều 1 mg/kg trên khỉ *Cynomolgus* là gần giống với các thông số tương ứng của các kháng thể IgG4Pro PD-1 nivolumab (BMS-936558, được công bố trong Wang, C. *et al.*, Cancer Immunol. Res. 2:846-856, 2014) và pembrolizumab (MK-3475, được công bố trong tài liệu FDA BLA 125514Orig1s000 Pharmacology Review, 2014) trong khoảng liều có thể so sánh.

Ngạc nhiên và bất ngờ là, thời gian bán thải cuối cùng quan sát được đối với PD1-3 là cao hơn từ 1,5 đến 2 lần so với nivolumab như được thể hiện trên Fig.5. Điều này gợi ý rằng các kháng thể kháng PD1 theo sáng chế có thời gian bán thải trong huyết thanh là 11 ngày. Điều này là ngược lại với các phân tử kháng thể kháng PD1 tham chiếu đã biết mà thường có thời gian bán thải từ 4 đến 6 ngày trong khoảng liều 0,3 đến 3 mg/kg. Dấu hiệu ngạc nhiên này của các phân tử kháng thể theo sáng chế có thể cho phép bệnh nhân được điều trị bằng các phân tử kháng thể theo sáng chế với tần suất ít hơn so với các kháng thể có trong lĩnh vực này, điều này có thể

tương ứng với sự giảm lượng kháng thể mà phải được sử dụng, hoặc là dưới dạng tần suất sử dụng giảm đi hoặc là dưới dạng lượng kháng thể cần sử dụng giảm đi. Vì các phân tử kháng thể kháng PD1 có thể giảm các tác dụng phụ không mong muốn ở bệnh nhân, như được bàn luận trên đây, nên các kháng thể kháng PD1 theo sáng chế có thể có ưu điểm lâm sàng đáng ngạc nhiên và đáng kể so với lĩnh vực này.

Ví dụ 8: Xác định các kháng thể của chuột nhắt gắn kết với LAG3

Miền ngoại bào (extracellular domain - ECD) của protein LAG3 của người (các axit amin 23-450 có số truy cập GenBank NP_002277) được tổng hợp và được điều chế làm kháng nguyên. Sau đó các con chuột nhắt được gây miễn dịch và sau đó được tăng cường bằng protein ECD LAG3 của người theo các kỹ thuật gây miễn dịch chuẩn trong phòng thí nghiệm.

Sau đó huyết tương được thu hoạch từ các con chuột nhắt được gây miễn dịch này và được sàng lọc để xác định các con có đủ độ chuẩn của globulin miễn dịch kháng LAG3. Theo các phương pháp chuẩn trong phòng thí nghiệm, các lympho bào từ các con chuột nhắt được chọn được thu hoạch và được dung hợp với các tế bào u tủy của chuột nhắt để tạo ra các tế bào lai.

Một số tế bào lai mà sản xuất các kháng thể mà đã gắn kết một cách đặc hiệu với LAG3 của người được chọn, các miền biến đổi của kháng thể được phân lập và được tách dòng bằng cách sử dụng các bộ môi PCR chuẩn.

Từ thử nghiệm này, dòng lai chuột, được gọi là 496G6, mà đã sản xuất các kháng thể đơn dòng thể hiện ái lực gắn kết nM thấp với LAG3 (ECD) của người được xác định và được chọn cho thử nghiệm tiếp theo.

Trình tự axit amin của miền biến đổi của kháng thể đơn dòng được sản xuất bởi 496G6 được thể hiện trên Fig.6.

Ví dụ 9: Tạo ra các kháng thể kháng LAG3 được làm giống như của người

Trong ví dụ này, các phương pháp và các kết quả đối với sự phát triển các dẫn xuất được làm giống như của người của kháng thể đơn dòng được sản xuất bởi các dòng tế bào lai chuột 496G6, được mô tả trong ví dụ 8, được cung cấp.

Các gen V của dòng tế bào lai 496G6 của chuột được xác định theo các phương thức PCR và giải trình tự đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Sau đó, các gen V được dung hợp đến mức khớp gần nhất với các gen dòng mầm của người, sử dụng các công nghệ sinh học phân tử chuẩn. Trong trường hợp 496G6, việc này dẫn đến kháng thể khảm chuột/người có các gốc axit amin Vk và Vh của chuột nhất được dung hợp với các gốc axit amin Ck và Ch1 của người.

Khi được điều chế, kháng thể khảm chuột/người sau đó được cho qua quy trình “làm giống như của người” chuẩn đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Theo phương pháp này, các thư viện axit amin đột biến của các dòng Fab 496G6 khảm được điều chế. Các vị trí thư viện bổ sung cũng được điều chế để loại bỏ các gánh nặng trình tự (tức là các gốc axit amin được biết là gây miễn dịch hoặc tạo ra các vấn đề tiềm tàng khi sản xuất). Các thư viện đột biến này thường có 5 đến 10 vị trí cặp đôi (chuột với người) trên một vùng V. Một số thư viện nhỏ hơn có thể được xây dựng để hướng đến các gánh nặng cụ thể trong các vùng V phức tạp hơn. Các thư viện như vậy được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn trong lĩnh vực này, và có thể dễ dàng được sử dụng bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này.

Sau khi hoàn thành giai đoạn này, một số Fab “được làm giống như của người” khác nhau thu được từ trình tự Fab 496G6 gốc của chuột được điều chế. Các Fab được làm giống như của người này được kiểm tra khả năng của chúng trong việc gắn kết với LAG3 của người và phong bế sự tương tác của MHCII với LAG3. Các Fab được xử lý về mặt di truyền mà thể hiện là bằng hoặc tốt hơn Fab khảm tương ứng được lựa chọn sau đó. Trình tự axit amin của chúng được phân tích về mức phần trăm trình tự của người, tính sinh miễn dịch khả dĩ, và được loại bỏ các gánh nặng về trình tự.

Sau khi chọn lọc các Fab được làm giống như của người tốt nhất, các Fab này sau đó được đưa vào trong dạng globulin miễn dịch IgG4 (Pro) của người. IgG4 (Pro) khác với trình tự IgG4 chính tắc của người bởi việc có serin 241 được biến đổi thành

prolin, sự biến đổi này đã được chứng minh là làm tối thiểu hóa sự trao đổi nhánh Fab động giữa các phân tử IgG4.

Khi hoàn thành thử nghiệm này, đã điều chế được 5 phiên bản kháng thể được làm giống như của người khác nhau của Fab 496G6 khảm chuột/người ban đầu. Các phiên bản này được gọi là: LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 và LAG3-5.

Trình tự axit amin của các CDR đối với LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4, LAG3-5, các trình tự VH và VL và các trình tự HC và LC đầy đủ được thể hiện trong bảng ở cuối đơn sáng chế này. Để tránh nghi ngờ, mối tương quan giữa các kháng thể và SEQ ID NO của chúng còn được thể hiện trong bảng dưới đây:

Bảng 6: SEQ ID NO đối với các kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế

Kháng thể kháng LAG3	Trình tự CDR	Trình tự VH	Trình tự VL	Trình tự HC	Trình tự LC
LAG3-1	39-44	51	52	61	62
LAG3-2	39-44	53	54	63	64
LAG3-3	39-44	55	56	65	66
LAG3-4	39-44	57	58	67	68
LAG3-5	45-50	59	60	69	70

Ví dụ 10: Kháng thể gắn kết với LAG3 của người và phong bế sự tương tác phối tử LAG3

Các ái lực gắn kết với LAG3 dạng monome tái tổ hợp của người được đo sử dụng SPR.

Các kháng thể LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 và LAG3-5 được bắt giữ trên các bề mặt Protein A/G. ECD-Fc của LAG3 của người được tiêm vào trên các

kháng thể được bắt giữ trong 300 giây ở lưu lượng 30 ul/phút và phân ly trong 1800 giây. Nồng độ của ECD LAG3 của người là 0 nM, 0,625 nM, 1,25 nM, 2,5 nM, và 5 nM. Dữ liệu nền được trừ ra khỏi dữ liệu thô và sau đó đồ thị đáp ứng theo thời gian được khớp toàn bộ đến mức gắn kết Langmuir 1:1 để cung cấp các giá trị ái lực (K_D).

Sử dụng phương thức này, các kháng thể LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 và LAG3-5 được xác định là gắn kết với LAG3 của người với ái lực cao, như được thể hiện trong bảng dưới đây.

Bảng 7: Sự gắn kết với LAG3 tái tổ hợp của người (K_D , nM)

Kháng thể	K_D , nM
LAG3-1	0,125
LAG3-2	0,09
LAG3-3	0,12
LAG3-4	0,1
LAG3-5	0,07

Các kháng thể LAG3 theo sáng chế được kiểm tra khả năng phong bế sự gắn kết của protein LAG3 tái tổ hợp của người với các tế bào Raji biểu hiện phối tử MHC II của nó bằng cách sử dụng phương pháp FACS. Miền ngoại bào LAG3 tái tổ hợp của người đã được dung hợp với Fc của người (hLAG3-hIgFc) được ủ với các kháng thể LAG3: LAG3-1, LAG3-2, LAG3-3, LAG3-4 và LAG3-5 trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng (room temperature - RT) trước khi bổ sung vào các tế bào Raji sau đó ủ tiếp trong 30 phút ở 4°C. Các tế bào được rửa 3 lần. Sự gắn kết HLAG3-mIgFc với các tế bào Raji được phát hiện bằng cách sử dụng chất kháng IgG của người được đánh dấu PE. Việc phân tích sự gắn kết HLAG3-mIgFc được thực hiện với FACS Canto I (BD Bioscience). Kết quả được tổng kết trong Fig.7 và chứng minh rằng tất

cả các kháng thể LAG3 theo sáng chế được thử nghiệm đều ức chế một cách chọn lọc và hiệu quả sự gắn kết của LAG3 với MHC II.

Ví dụ 11: Lập bản đồ epitop của các kháng thể đơn dòng kháng LAG3 được làm giống như của người.

Epitop của kháng thể kháng LAG3 đại diện theo sáng chế và phân tử kháng thể tham chiếu có trình tự axit amin giống như BMS-986016 (phân tử kháng thể kháng LAG3 tham chiếu trong lĩnh vực này) được phân tích bằng cách sử dụng thử nghiệm “gắn kết cạnh tranh”. Kết quả thể hiện không có sự cạnh tranh đối với sự gắn kết với LAG3, điều này thể hiện rằng kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế gắn kết với epitop khác so với phân tử kháng thể kháng LAG3 tham chiếu trong lĩnh vực này.

Epitop của kháng thể kháng LAG3 đại diện theo sáng chế được tinh lọc bằng các thử nghiệm trao đổi hydro-đoteri (HDX), các thử nghiệm này phát hiện các khác biệt về epitop ở mức axit amin riêng rẽ trong các epitop của kháng thể.

Phân tích HDX thể hiện rằng kháng thể kháng LAG3 đại diện theo sáng chế gắn kết với hai vùng khác biệt của LAG3 của người như được mô tả chi tiết trên bảng 8.

Bảng 8: Lập bản đồ epitop của các mAb kháng LAG3 bằng phương pháp phổ khối trao đổi hydro-đoteri

Kháng thể	Các vùng gắn kết LAG3 (aa*)	Epitop
LAG3-1	33-40 và 125-135	LLRRAGVT (SEQ ID NO: 111) và YRAAVHLRDRA (SEQ ID NO: 112)

*LAG-3 được sử dụng để đánh số: GenBank NP_002277

Ví dụ 12: Sự kích thích đáp ứng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên bằng các kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3.

Các kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 riêng rẽ theo sáng chế, và các sản phẩm kết hợp của các kháng thể này, được thử nghiệm về khả năng của chúng trong việc kích thích sản xuất xytokin của các tế bào T ghi nhớ CD4 đặc hiệu với Tetanus bằng phương pháp ELISA và được so sánh với các kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 trong lĩnh vực này

Đối với thử nghiệm này, các tế bào T từ các PBMC của những người cho khỏe mạnh được khai triển với sự có mặt của biến độc tố uốn ván (tetanus) và được nuôi cấy đồng thời với các tế bào tua trưởng thành tự thân (DCs) đã được nạp biến độc tố uốn ván trong 2 ngày. Bước nuôi cấy đồng thời được lặp lại lần thứ hai theo cách tương tự với sự có mặt của các phân tử kháng thể kháng PD1, kháng LAG3 và sự kết hợp của các phân tử kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 sử dụng lượng cố định của mAb kháng PD1 (200nM) với sự tăng các lượng kháng thể kháng LAG3. Cuối bước nuôi cấy đồng thời thứ hai, dịch nổi được phân tích mức tiết IFN-gamma.

Sử dụng thử nghiệm này, sự kết hợp của các kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 theo sáng chế được so sánh với nivolumab (Opdivo (R)) (PD1 mAb) cộng với kháng thể có trình tự axit amin giống như BMS-986016 (LAG3 mAb) ở 4 người cho khác nhau. Các lượng gia tăng của các kháng thể kháng LAG3 được sử dụng kết hợp với liều cố định của các mAb kháng PD1. Số liệu thể hiện được chuẩn hóa đối với kháng thể kháng PD1 được sử dụng ở nồng độ bão hòa được biểu thị là 100% và kết quả được thể hiện trên Fig.8.

Số liệu này chứng minh rằng sự kết hợp của các kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 theo sáng chế dẫn đến sự tăng sản xuất IFN-gamma từ 1,5 đến 2 lần so với việc chỉ sử dụng một mình mAb kháng PD1. Ngạc nhiên là, sự kết hợp của các kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 theo sáng chế là ưu việt hơn so với sự kết hợp của các kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 trong lĩnh vực này.

Hơn nữa, số liệu thể hiện rằng ở 3 trong 4 người cho, kháng thể kháng PD1-3 (đại diện của kháng thể PD1 theo sáng chế) là ưu việt hơn nivolumab (Opdivo (R)) như có thể thấy ở các mức tiết IFN-gamma cao hơn tại mức mAb kháng LAG3 rất thấp (Fig.8).

Có thể hiểu rõ là tính ưu việt này của kết hợp các phân tử kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế với các phân tử kháng thể kháng PD1 theo sáng chế đã gợi ý

rằng chúng sẽ có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư ở mức liều lượng thấp hơn so với việc điều trị bằng kháng thể trong lĩnh vực này, điều này có thể cho phép áp dụng trị liệu với tác dụng phụ không mong muốn ít hơn.

Vì các phân tử kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 có thể giảm các tác dụng phụ không mong muốn ở bệnh nhân, như được bàn luận trên đây, nên các kháng thể kháng PD1 và các kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế có thể có ưu điểm lâm sàng đáng ngạc nhiên và đáng kể so với lĩnh vực này bằng việc sử dụng liều lượng nhỏ hơn và/hoặc chế độ sử dụng với tần suất ít hơn.

Ví dụ 13: Hiệu lực *in vivo* của liệu pháp kết hợp của các kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 trong các mô hình khối u đồng nguồn.

Để kiểm tra liệu việc điều trị kết hợp các kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 theo sáng chế có dẫn đến hiệu lực ưu việt *in vivo* hay không, một số mô hình chuột nhất có khối u tiền lâm sàng được điều trị bằng các mAb kháng PD1 và kháng LAG3. Tất cả các dòng tế bào khối u chuột nhất (MC38, ung thư ruột kết Colon-26, u hắc sắc tố B16F10, ung thư phổi Lewis LL/2 (LLC1) và ung thư vú 4T1) được tiêm vào dưới da con chuột C57BL/6 hoặc BALB/c tùy thuộc vào nguồn gốc của dòng tế bào khối u chuột. Vào ngày 3 sau khi tiêm tế bào, các con chuột được điều trị trong phúc mạc (*intraperitoneally*: ip) sau đó là dùng liều hai lần mỗi tuần. Tất cả các kháng thể được dùng liều ở mức 10 mg/kg và kết hợp của các kháng thể kháng LAG3 và kháng PD1 theo sáng chế được dùng liều mỗi kháng thể ở mức 10 mg/kg. Tất cả các kháng thể được sử dụng trong thử nghiệm này đều có được từ BioXCell, West Lebanon, NH, USA. Nhóm đối chứng được điều trị bằng kháng thể IgG2a của chuột cống (dòng 2A3), kháng thể kháng PD1 được sử dụng có phần Fc IgG2a của chuột cống (dòng RMP1-14) và kháng thể kháng LAG3 được sử dụng trong thử nghiệm này là trên phần Fc IgG1 của chuột cống (dòng C9B7W). Kích cỡ khối u được đo ít nhất ba lần mỗi tuần theo hai chiều (dài x rộng) và thể tích khối u được tính. Các con vật được làm chết nhẹ nhàng nếu thể tích khối u đạt đến 1500 mm³ hoặc nếu khối u bị loét.

Kết quả đối với TGI và CR được tổng kết trong bảng 9 và Fig.9 thể hiện thể tích khối u theo thời gian đối với mỗi con chuột. Tóm lại là, thử nghiệm này thể hiện rằng việc điều trị bằng một mình kháng thể kháng PD1 thể hiện hiệu lực ở MC 38

nhưng không ở các mô hình khác được thử nghiệm. Tuy nhiên, ngoại trừ đối với mô hình LL/2, việc điều trị kết hợp các kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 theo sáng chế đã cải thiện đáng kể hiệu lực của liệu pháp đơn kháng PD1 và một số con chuột nhất không có khối u ở cuối quá trình thử nghiệm trên các mô hình MC-38, Colon-26 và 4T1. Đặc biệt lưu ý là ở mô hình 4T1 kháng lại PD1, sự kết hợp thể hiện tác dụng ưu việt đối với sự phát triển khối u và 3 trong số 5 con chuột hoàn toàn không có khối u.

Bảng 9: Tổng kết sự ức chế phát triển khối u của các mô hình đồng nguồn được thử nghiệm

Dòng tế bào	MC38	B16-F10	LL/2 (LLC1)	Colon-26	4T1
Chủng Mous	C57BL/6	C57BL/6	C57BL/6	BALB/c	BALB/c
Ngày tính TGI	19	22	22	24	31
TGI [%] đối với PD1	81	38	0	42	5
TGI [%] đối với LAG3	47	Không được thử nghiệm	Không được thử nghiệm	Không được thử nghiệm	Không được thử nghiệm
TGI [%] đối với PD1 + LAG3	99	58	29	99	99
CR đối với PD1	1 (10)	0 (10)	0 (10)	1 (10)	0 (10)
CR đối với LAG3	0 (10)	Không được thử nghiệm	Không được thử nghiệm	Không được thử nghiệm	Không được thử nghiệm

CR đối với					
PD-1 +	4 (10)	0 (10)	0 (10)	3 (5)	3 (5)
LAG3					

Ví dụ 14: Dược phẩm để dùng dưới da

Phân tử kháng thể bất kỳ trong số các phân tử kháng thể theo sáng chế có thể được chọn để sản xuất dược phẩm để dùng dưới da có thành phần như sau:

Dược chất: 100 mg/ml (1 đến 3 nmol/ml)

Dung dịch đệm axetat: 25 mM

Trehaloza: 220 mM

Tween-20: 0,02 %

Dược chất được bào chế trong dung dịch có thành phần nêu trên, khử trùng và bảo quản ở nhiệt độ 2 đến 8°C.

Ví dụ 15: Dược phẩm để dùng trong tĩnh mạch

Phân tử kháng thể bất kỳ trong số các phân tử kháng thể theo sáng chế có thể được chọn để sản xuất dược phẩm để dùng trong tĩnh mạch. Ví dụ về dược phẩm thích hợp đối với kháng thể theo sáng chế là như sau.

Lọ dung tích 20 mL chứa 20 mg/mL kháng thể kháng PD1 theo sáng chế, trong dung dịch đệm chứa 21,5 mM natri axetat, 3,5 mM axit axetic, 240 mM trehaloza, 0,67 mM L-methionin, 0,04% trọng lượng/thể tích polysorbat 20, và nước để tiêm (water for injection - WFI).

Lọ dung tích 20 mL chứa 20 mg/mL kháng thể kháng LAG3 theo sáng chế trong dung dịch đệm chứa 25 mM axetat, 240 mM trehaloza, 0,67 mM methionin, 0,04% (trọng lượng/thể tích) polysorbat 20, pH 5,5, và nước để tiêm (WFI).

Ví dụ 16: Ứng dụng dược phẩm cho người

Dung dịch như được mô tả trong ví dụ 15 trên đây được sử dụng cho bệnh nhân cần dùng, như người đang bị ung thư, bằng cách truyền trong tĩnh mạch (liều lượng 100 đến 200 mg) mỗi hai đến bốn tuần.

Trình tự

Trình tự Số	Tên trình tự	Trình tự
1	PD1-1HCDR1	GFTFSASAMS
2	PD1-1HCDR2	YISGGGGDTYYSSSVKG
3	PD1-1HCDR3	HSNVNYYAMDY
4	PD1-1LCDR1	RASENIDTSGISFMN
5	PD1-1LCDR2	VASNQGS
6	PD1-1LCDR3	QQSKEVPWT
7	PD1-2HCDR1	GFTFSASAMS
8	PD1-2HCDR2	YISGGGGDTYYSSSVKG
9	PD1-2HCDR3	HSNPNYYAMDY
10	PD1-2LCDR1	RASENIDTSGISFMN
11	PD1-2LCDR2	VASNQGS
12	PD1-2LCDR3	QQSKEVPWT
13	PD1-3HCDR1	GFTFSKSAMS
14	PD1-3HCDR2	YISGGGGDTYYSSSVKG
15	PD1-3HCDR3	HSNVNYYAMDY
16	PD1-3LCDR1	RASENIDVSGISFMN
17	PD1-3LCDR2	VASNQGS
18	PD1-3LCDR3	QQSKEVPWT

19	PD1VH1	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSAS AMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSS SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLLTVSS
20	PD1VL1	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGI SFMNWFYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPAR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEV PWTFGQGTKLEIK
21	PD1VH2	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSAS AMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSS SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARHSNPVNYAMDYWGQGTLLTVSS
22	PD1VL2	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGI SFMNWFYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPAR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEV PWTFGQGTKLEIK
23	PD1VH3	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKS AMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSS SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLLTVSS
24	PD1VL3	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSG ISFMNWFYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPAR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEV PWTFGQGTKLEIK
25	PD1VH4	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKS AMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSS SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLLTVSS
26	PD1VL4	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSG ISFMNWFYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPAR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEV PWTFGQGTKLEIK
27	PD1VH5	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKS AMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSS SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLLTVSS
28	PD1VL5	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSG ISFMNWFYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPAR

		FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEV PWTFGQGTKLEIK
29	PD1HC1	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSAS AMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSS SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLLTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTKYTCNVDPHKPSNTKVDKRV SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPETVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLG
30	PD1LC1	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGI SFMNWFYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPAR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEV PWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
31	PD1HC2	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSAS AMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSS SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARHSNPNNYYAMDYWGQGTLLTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTKYTCNVDPHKPSNTKVDKRV SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPETVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLG
32	PD1LC2	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGI SFMNWFYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPAR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEV PWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG

		NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLISKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	PD1HC3	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKS AMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSS SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTKYTCNVDPHKPSNTKVDKRV SKYGPPCPCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPETVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLG
34	PD1LC3	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSG ISFMNWFYQQKPGQAPKLLIYVASNQSGIPAR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEV PWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLISKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
35	PD1HC4	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKS AMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSS SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTKYTCNVDPHKPSNTKVDKRV SKYGPPCPCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPETVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLG
36	PD1LC4	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSG ISFMNWFYQQKPGQAPKLLIYVASNQSGIPAR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEV PWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG

		NSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
37	PD1HC5	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKS AMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSS SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLLTVVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV SKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPQVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSLG
38	PD1LC5	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSG ISFMNWFYQQKPGQAPKLLIYVASNQGSIPAR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEV PWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	LAG-1HCDR1	GFSLSSTSDMGVG
40	LAG-1HCDR2	HIWWDDVKRYNPALKS
41	LAG-1HCDR3	IEDYGVSYFYDY
42	LAG-1LCDR1	KASQDVSTAVA
43	LAG-1LCDR2	SASYRYT
44	LAG-1LCDR3	QQHYSIPT
45	LAG-2HCDR1	GFSLSSTSDMGVG
46	LAG-2HCDR2	HIWWDDVKRYNPALKS
47	LAG-2HCDR3	IVDYGVSYFYDY
48	LAG-2LCDR1	KASQDVSTAVA
49	LAG-2LCDR2	SASYRYT

50	LAG-2LCDR3	QQHYSIPLT
51	LAGVH1	QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTS DMGVGWIRQAPGKGLEWVAHIWWDDVKRY NPALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYFCARIEDYGVSYFFDYWGQGTTVTVSS
52	LAGVL1	DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVSTA VAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPL TFGQGTKLEIK
53	LAGVH2	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTS MGVGVWIRQPPGKALEWLAHIWWDDVKRYN PALKSRLTITKDT SKNQVVL TMTNMDPVDTA TYFCARIEDYGVSYFFDYWGQGTTVTVSS
54	LAGVL2	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTFTCKASQDVSTA VAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPL TFGQGTKLEIK
55	LAGVH3	QVTLVESGGGVVQPGRSLSLSCAFSGFSLSTS DMGVGVWRQPPGKGLEWVAHIWWDDVKRY NPALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA TYFCARIEDYGVSYFFDYWGQGTTVTVSS
56	LAGVL3	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTA VAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPL TFGAGTKLEIK
57	LAGVH4	QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTS DMGVGWIRQAPGKGLEWVAHIWWDDVKRY NPALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA TYFCARIEDYGVSYFFDYWGQGTTVTVSS
58	LAGVL4	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTA VAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPL TFGQGTKLEIK
59	LAGVH5	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTS MGVGVWIRQPPGKALEWLAHIWWDDVKRYN PALKSRLTITKDT SKNQVVL TMTNMDPVDTA TYFCARIVDYGVSYFFDYWGQGTTVTVSS
60	LAGVL5	DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVSTA VAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFS

		GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYSIPL TFGQGTKLEIK
61	LAGHC1	QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTS DMGVGWIRQAPGKGLEWVAHIWWDDVKRY NPALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYFCARIEDYGVSYFFDYWGQGT TVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSLG
62	LAGLC1	DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVSTA VAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPL TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
63	LAGHC2	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTSD MGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDVKRYN PALKSRLTITKDT SKNQVVL TMTNMDPVDTA TYFCARIEDYGVSYFFDYWGQGT TVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSLG
64	LAGLC2	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTFTCKASQDVSTA VAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPL TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

		QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
65	LAGHC3	QVTLVESGGGVVQPGRSLSLSCAFSGFSLSTS DMGVGWVRQPPGKGLEWVAHIWWDDVKRY NPALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA TYYCARIEDYGVSYYFDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
66	LAGLC3	DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTA VAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPL TFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
67	LAGHC4	QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTS DMGVGWIRQAPGKGLEWVAHIWWDDVKRY NPALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA TYFCARIEDYGVSYYFDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
68	LAGLC4	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTA VAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPL TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

		QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
69	LAGHC5	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTSD MGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDVKRYN PALKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVDTA TYFCARIVDYGVSYFYFDYWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
70	LAGLC5	DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVSTA VAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFS GSGSGTDFLTITSSLPEDFAVYYCQQHYSIPL TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
71	nPD1VH1	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCGGT CTCGTGACCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTC AGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC GCTAGCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTAC ATCAGCGGCGGCGGCGGCGGACACCTACTAC AGCTCCAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATC AGCCGCGACAACGCCAAAAACAGCCTGTAC CTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCCACAGC AACGTCAACTACTACGCCATGGACTACTGG GGCCAGGGCACCTTGGTGACCGTGAGCAGC
72	nPD1VL1	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCACC CTGAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGCCACC ATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATCGAC ACCAGCGGCATCAGCTTCATGAAGTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCAAAGCTG CTGATCTACGTGGCCAGCAACCAGGGCAGC GGCATCCCAGCCCGCTTCAGCGGCAGCGGC AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGC

		CGCCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGAGCAAGGAAGTCCCATGG ACCTTCGGCCAAGGTACTAAGCTGGAGATC AAG
73	nPD1VH2	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCGGT CTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTC AGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC GCTAGCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTAC ATCAGCGGCGGCGGCGGCGACACCTACTAC AGCTCCAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATC AGCCGCGACAACGCCAAAAACAGCCTGTAC CTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCCACAGC AACCCAACTACTACGCCATGGACTACTGG GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC
74	nPD1VL2	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCACC CTGAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGCCACC ATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATCGAC ACCAGCGGCATCAGCTTCATGAACTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCAAAGCTG CTGATCTACGTGGCCAGCAACCAGGGCAGC GGCATCCCAGCCCGCTTCAGCGGCAGCGGC AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGC CGCCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGAGCAAGGAAGTCCCATGG ACCTTCGGCCAAGGTACTAAGCTGGAGATC AAG
75	nPD1VH3	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCGGT CTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTC AGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC AAGAGCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTAC ATCAGCGGCGGCGGCGGCGACACCTACTAC AGCTCCAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATC AGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGTAC CTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCCACAGC AACGTCAACTACTACGCCATGGACTACTGG GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC
76	nPD1VL3	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCACC CTAAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGCCACC ATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATCGAC CACAGCGGCATCAGCTTCATGAACTGGTAC

		CAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCAAAGCTG CTGATCTACGTGGCCAGCAACCAGGGCAGC GGCATCCCAGCCCGCTTCAGCGGCAGCGGC AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGC CGCCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGAGCAAGGAAGTCCCATGG ACCTTCGGCCAAGGTACTAAGCTGGAGATC AAG
77	nPD1VH4	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCGGT CTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTC AGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC AAGAGCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTAC ATCAGCGGCGGCGGCGGCGACACCTACTAC AGCTCCAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATC AGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGTAC CTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCCACAGC AACGTCAACTACTACGCCATGGACTACTGG GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC
78	nPD1VL4	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCACC CTAAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGCCACC ATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATCGAC CACAGCGGCATCAGCTTCATGAACTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCAAAGCTG CTGATCTACGTGGCCAGCAACCAGGGCAGC GGCATCCCAGCCCGCTTCAGCGGCAGCGGC AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGC CGCCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGAGCAAGGAAGTCCCATGG ACCTTCGGCCAAGGTACTAAGCTGGAGATC AAG
79	nPD1VH5	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCGGT CTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTC AGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC AAGAGCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTAC ATCAGCGGCGGCGGCGGCGACACCTACTAC AGCTCCAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATC AGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGTAC CTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCCACAGC AACGTCAACTACTACGCCATGGACTACTGG GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC

80	nPD1VL5	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCACC CTGAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGCCACC ATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATCGAC GTAAGCGGCATCAGCTTCATGAACTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCAAAGCTG CTGATCTACGTGGCCAGCAACCAGGGCAGC GGCATCCCAGCCCGCTTCAGCGGCAGCGGC AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGC CGCCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGAGCAAGGAAGTCCCATGG ACCTTCGGCCAAGGTACTAAGCTGGAAATC AAG
81	nPD1HC1	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCGGT CTCGTGACCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTC AGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC GCTAGCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTAC ATCAGCGGCGGCGGCGGCGACACCTACTAC AGCTCCAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATC AGCCGCGACAACGCCAAAAACAGCCTGTAC CTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCCACAGC AACGTCAACTACTACGCCATGGACTACTGG GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC GCCTCCACAAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCC TGGCCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTC TACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTG AACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCAC ACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCC TGTAATCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCC CTCCTCTAGCCTGGGCACCAAGACCTACAC CTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACAC CAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAATCTAAGTA CGGCCCTCCCTGCCCCCCCCCTGCCCTGCCCT GAATTTCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGT TCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGA TCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGG TGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGG TCCAGTTTAATTGGTACGTGGACGGCGTGG AAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGA GAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTG GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATC GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAG

		CCCCGCGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCT CCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCA GGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG TCCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAG ACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGC TCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGG ACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCT TCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCT GAGCCTGGGC
82	nPD1LC1	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCACC CTGAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGCCACC ATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATCGAC ACCAGCGGCATCAGCTTCATGAACTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCAAAGCTG CTGATCTACGTGGCCAGCAACCAGGGCAGC GGCATCCCAGCCCGCTTCAGCGGCAGCGGC AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGC CGCCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGAGCAAGGAAGTCCCATGG ACCTTCGGCCAAGGTACTAAGCTGGAGATC AAGCGTACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATC TGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGAC AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
83	nPD1HC2	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCGGT CTCGTGACCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTC AGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC GCTAGCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTAC ATCAGCGGCGGCGGCGGCGACACCTACTAC AGCTCCAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATC AGCCGCGACAACGCCAAAAACAGCCTGTAC CTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCCACAGC AACCCAAACCTACTACGCCATGGACTACTGG GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC GCCTCCACAAAGGGGCCCTTCGCTGTTCCCCC

		TGGCCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTC TACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTG AACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCAC ACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCC TGTA CTCCCTGTCTCCGTCTGACCGTGCC CTCCTCTAGCCTGGGCACCAAGACCTACAC CTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACAC CAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTA CGGCCCTCCCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCT GAATTTCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCTGT TCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGA TCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGG TGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGG TCCAGTTTAATTGGTACGTGGACGGCGTGG AAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGA GAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTG GTGTCCGTGCTGACCGTGTGTCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATC GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAG CCCCGCGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCT CCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCA GGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG TCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAG ACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGC TCCTTCTTCTGTACTCTCGGCTGACCGTGG ACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCT TCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCAGAAGTCCCTGTCCCT GAGCCTGGGC
84	nPD1LC2	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCACC CTGAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGCCACC ATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATCGAC ACCAGCGGCATCAGCTTCATGAACTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCAAAGCTG CTGATCTACGTGGCCAGCAACCAGGGCAGC GGCATCCCAGCCCGCTTCAGCGGCAGCGGC AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGC CGCCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGAGCAAGGAAGTCCCATGG ACCTTCGGCCAAGGTACTAAGCTGGAGATC AAGCGTACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATC TGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG

		TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGAC AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
85	nPD1HC3	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCGGT CTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTC AGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC AAGAGCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTAC ATCAGCGGCGGCGGCGGCGACACCTACTAC AGCTCCAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATC AGCCGCGACAACGCCAAGAAGAGCCTGTAC CTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCCACAGC AACGTCAACTACTACGCCATGGACTACTGG GGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGC GCCTCCACAAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCC TGGCCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTC TACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGG AACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCAC ACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCC TGTACTCCCTGTCCTCCGTGCTGACCGTGCC CTCCTCTAGCCTGGGCACCAAGACCTACAC CTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACAC CAAGGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTA CGGCCCTCCCTGCCCCCCCCCTGCCCTGCCCT GAATTTCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCTGT TCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGA TCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGG TGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGG TCCAGTTTAATTGGTACGTGGACGGCGTGG AAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGA GAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTG GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATC GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAG CCCC GCGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCT CCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCA GGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG TCCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAG ACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGC

		TCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGG ACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCT TCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCT GAGCCTGGGC
86	nPD1LC3	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCACC CTGAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGCCACC ATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATCGAC GTAAGCGGCATCAGCTTCATGAACTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCAAAGCTG CTGATCTACGTGGCCAGCAACCAGGGCAGC GGCATCCCAGCCCGCTTCAGCGGCAGCGGC AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGC CGCCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGAGCAAGGAAGTCCCATGG ACCTTCGGCCAAGGTACTAAGCTGGAAATC AAGCGTACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATC TGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGAC AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
87	nPD1HC4	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCGGT CTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTC AGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC CGCAGCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTAC ATCAGCGGCGGCGGCGGCGACACCTACTAC AGCGTCAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATC AGCCGCGACAACGCCAAGAACAGCCTGTAC CTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCCACAGC AACTACAATACTACGCCATGGACTACTGG GGCCAGGGCACCTTGGTGACCGTGAGCAGC GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCG CTAGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCG TGGAAGTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG

		TGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGCGCGTTGAGCCCA AATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCTGGGGGAC CGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCTAAAACCCAA GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGCGAGGAG ATGACCAAGAACCAGGTAAGTTTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT
88	nPD1LC4	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCACC CTAAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGCCACC ATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATCGAC CACAGCGGCATCAGCTTCATGAACTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCAAAGCTG CTGATCTACGTGGCCAGCAACCAGGGCAGC GGCATCCCAGCCCGCTTCAGCGGCAGCGGC AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGC CGCCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGAGCAAGGAAGTCCCATGG ACCTTCGGCCAAGGTACTAAGCTGGAGATC AAGCGTACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATC TGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGAC AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC

		CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
89	nPD1HC5	GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCGGT CTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTC AGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGC CGCAGCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCC CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTAC ATCAGCGGCGGCGGCGGCGACACCTACTAC AGCGTCAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATC AGCCGCGACAACGCCAAGAAGAGCCTGTAC CTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCCACAGC AACTACAATACTACGCCATGGACTACTGG GGCCAGGGCACCTTGGTGACCGTGAGCAGC GCCTCCACAAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCC TGGCCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTC TACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTG AACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGAC ACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCC TGTAATCCCTGTCTCCGTGCGTGACCGTGCC CTCCTCTAGCCTGGGACCAAGACCTACAC CTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACAC CAAGGTGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTA CGGCCCTCCCTGCCCCCCTGCCCTGCCCT GAATTTCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCCCTGT TCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGA TCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGG TGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGG TCCAGTTTAATTGGTACGTGGACGGCGTGG AAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGA GAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTG GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATC GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAG CCCCGCGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCT CCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAACCA GGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG TCCAACGGCCAGCCCGAGAACAATAACAAG ACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGC TCCTTCTTCTGTACTCTCGGCTGACCGTGG ACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTCT TCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA

		CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCT GAGCCTGGGC
90	nPD1LC5	GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCACC CTAAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGCCACC ATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATCGAC CACAGCGGCATCAGCTTCATGAACTGGTAC CAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCAAAGCTG CTGATCTACGTGGCCAGCAACCAGGGCAGC GGCATCCCAGCCCGCTTCAGCGGCAGCGGC AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGC CGCCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTAC TACTGCCAGCAGAGCAAGGAAGTCCCATGG ACCTTCGGCCAAGGTACTAAGCTGGAGATC AAGCGTACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATC TGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGAC AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
91	nLAGVH1	CAGGTCACCCTGAAGGAGAGCGGCCCAACC CTGGTGAAGCCAACCCAGACCCTGACCCTG ACCTGCAGCTTCAGCGGCTTCTCCCTGAGCA CCAGCGACATGGGCGTGGGCTGGATTGCGC AACCACCAGGCAAGGCCCTGGAGTGGCTGG CCCACATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGCT ACAACCCAGCCCTGAAGAGCCGCCTGACCA TCACCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGG TGCTGACCATGACC
92	nLAGVL1	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTTC CTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC TTCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGC ACCGCCGTGCGCTGGTATCAGCAGAAGCCT GGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACAGC GCCAGCTACCGCTACACCGGCGTGCCAGAC CGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCA GAGGACTTCGCCACC
93	nLAGVH2	CAGGTGACCCTGGTGGAGAGCGGCGGGCGGC GTCGTGCAGCCAGGCCGCAGCCTGAGCCTG

		AGCTGCGCTTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGC ACCAGCGACATGGGCGTGGGCTGGGTCCGC CAACCACCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTG GCCCACATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGC TACAACCCAGCCCTGAAGAGCCGCTTTACC ATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAAATGAAC
94	nLAGVL2	ACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTTCC TGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACGA TCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGCA CCGCCGTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTG GCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACAGCG CCAGCTACCGCTACACCGGCGTGCCAGACC GCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACT TCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCAG AGGACTTCGCCACC
95	nLAGVH3	CAGGTGACCCTGGTGGAGAGCGGCGGGCGGC GTCGTGCAGCCAGGCCGAGCCTGCGCCTG AGCTGCGCTTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGC ACCAGCGACATGGGCGTGGGCTGGATCCGC CAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTG GCCCACATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGC TACAACCCAGCCCTGAAGAGCCGCTTTACC ATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAAATGAAC
96	nLAGVL3	GACATCGTGATGACCCAGAGCCCTAGCTTC CTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC ATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGC ACCGCCGTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCT GGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACAGC GCCAGCTACCGCTACACCGGCGTGCCAGAC CGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCA GAGGACTTCGCCACC
97	nLAGVH4	CAGGTGACCCTGGTGGAGAGCGGCGGGCGGC GTCGTGCAGCCAGGCCGAGCCTGCGCCTG AGCTGCGCTTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGC ACCAGCGACATGGGCGTGGGCTGGATCCGC CAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTG GCCCACATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGC TACAACCCAGCCCTGAAGAGCCGCTTTACC ATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAAATGAAC

98	nLAGVL4	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTTC CTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGAGC ATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGC ACCGCCGTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCT GGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACAGC GCCAGCTACCGCTACACCGGGCGTGCCAGAC CGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCA GAGGACTTCGCCACC
99	nLAGVH5	CAGGTCACCCTGAAGGAGAGCGGCCCAACC CTGGTGAAGCCAACCCAGACCCTGACCCTG ACCTGCAGCTTCAGCGGCTTCTCCCTGAGCA CCAGCGACATGGGCGTGGGCTGGATTGCGC AACCACCAGGCAAGGCCCTGGAGTGGCTGG CCCACATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGCT ACAACCCAGCCCTGAAGAGCCGCCTGACCA TCACCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGG TGCTGACCATGACC
100	nLAGVL5	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTTC CTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGAGC ATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGC ACCGCCGTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCT GGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACAGC GCCAGCTACCGCTACACCGGGCGTGCCAGAC CGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCA GAGGACTTCGCCGTG
101	nLAGHC1	CAGGTCACCCTGAAGGAGAGCGGCCCAACC CTGGTGAAGCCAACCCAGACCCTGACCCTG ACCTGCAGCTTCAGCGGCTTCTCCCTGAGCA CCAGCGACATGGGCGTGGGCTGGATTGCGC AACCACCAGGCAAGGCCCTGGAGTGGCTGG CCCACATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGCT ACAACCCAGCCCTGAAGAGCCGCCTGACCA TCACCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGG TGCTGACCATGACCAACATGGACCCAGTGG ACACCGCCACCTACTTCTGCGCCCGCATCG AGGACTACGGCGTGAGCTACTACTTCGACT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGA GCAGCGCCTCCACAAAGGGCCCTTCCGTGT TCCCCCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTC CGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTG TCCTGGAACCTCTGGCGCCCTGACCTCCGGC GTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCT

		CCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGAC CGTGCCCTCCTCTAGCCTGGGCACCAAGAC CTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTC CAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGGAATC TAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTGCCCT GCCCTGAATTTCTGGGCGGACCCTCCGTGT TCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCT GCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATC CCGAGGTCCAGTTTAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAGTGCAACGCCAAGACCAAGC CCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACC GGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC AGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGG GCCAGCCCCGCGAGCCCCAGGTGTACACCC TGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAATA CAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTCCTGTACTCTCGGCTGACC GTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAAC GTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCC TGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGT CCCTGAGCCTGGGC
102	nLAGLC1	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTTC CTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC TTCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGC ACCGCCGTGCGCTGGTATCAGCAGAAGCCT GGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACAGC GCCAGCTACCGCTACACCGGCGTGCCAGAC CGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCA GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAG CACTACAGCATCCCACTGACCTTTGGCCAG GGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT CTGATGAGCAATTGAAATCTGGAAGTGCCT CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGG ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG

		CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
103	nLAGHC2	CAGGTGACCCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTCGTGCAGCCAGGCCGACGCTGAGCCTG AGCTGCGCTTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGC ACCAGCGACATGGGCGTGGGCTGGGTCCGC CAACCACCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTG GCCACATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGC TACAACCCAGCCCTGAAGAGCCGCTTTACC ATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCCTG TACCTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAG GACACCGCCACCTACTACTGCGCCCGCATC GAGGACTACGGCGTGAGCTACTACTTCGAC TACTGGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTG AGCAGCGCCTCCACAAAGGGCCCTTCCGTG TTCCCCCTGGCCCCCTTGCTCCCGGTCCACCT CCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGT GTCCTGGAACCTCTGGCGCCCTGACCTCCGG CGTGACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCC TCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCTGTA CCGTGCCCTCCTCTAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAAACGTGGACCACAAGCCCT CCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAT CTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTGCCC TGCCCCCTGAATTTCTGGGCGGACCCTCCGTG TTCCTGTTCCCCCCTAAAGCCCAAGGACACC CTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACC TGCGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAAGAT CCCGAGGTCCAGTTTAATTGGTACGTGGAC GGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA CCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTC CAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAGGTGTACAC CCTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAA GGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGA ATGGGAGTCCAACGGCCAGCCCCGAGAACAA CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCTGTACTCTCGGCTG ACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGC AACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGG

		CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCC TGTCCCTGAGCCTGGGC
104	nLAGLC2	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTTC CTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACG ATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGC ACCGCCGTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCT GGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACAGC GCCAGCTACCGCTACACCGGCGTGCCAGAC CGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCA GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAG CACTACAGCATCCCCTGACCTTTGGCGCC GGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT CTGATGAGCAATTGAAATCTGGAAGTGCCT CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGG ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
105	nLAGHC3	CAGGTGACCCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTCGTGCAGCCAGGCCGACGCTGCGCCTG AGCTGCGCTTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGC ACCAGCGACATGGGCGTGGGCTGGATCCGC CAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTG GCCACATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGC TACAACCCAGCCCTGAAGAGCCGCTTTACC ATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAG GACACCGCCACCTACTTCTGCGCCCCGCATC GAGGACTACGGCGTGAGCTACTACTTCGAC TACTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACCGTG AGCAGCGCCTCCACAAAGGGCCCTTCCGTG TTCCCCCTGGCCCCCTTGCTCCCGGTCCACCT CCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGT GTCCTGGAAGTCTGGCGCCCTGACCTCCGG CGTGACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCC TCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCGTCTGTA CCGTGCCCTCCTCTAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCT CCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAT

		CTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTGCCC TGCCCCTGAATTTCTGGGCGGACCCCTCCGTG TTCCTGTTCCCCCCTAAAGCCCAAGGACACC CTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACC TGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGAT CCCGAGGTCCAGTTTAATTGGTACGTGGAC GGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA CCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTC CAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAGGTGTACAC CCTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAA GGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGA ATGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAA CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTG ACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGC AACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCC TGTCCCTGAGCCTGGGC
106	nLAGLC3	GACATCGTGATGACCCAGAGCCCTAGCTTC CTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACC ATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGC ACCGCCGTGCGCTGGTATCAGCAGAAGCCT GGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACAGC GCCAGCTACCGCTACACCGGCGTGCCAGAC CGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCA GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAG CACTACAGCATCCCACTGACCTTTGGCCAG GGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT CTGATGAGCAATTGAAATCTGGAAGTGCCT CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGG ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT

107	nLAGHC4	CAGGTGACCCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGC GTCGTGCAGCCAGGCCGACGCTGCGCCTG AGCTGCGCTTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGC ACCAGCGACATGGGCGTGGGCTGGATCCGC CAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTG GCCACATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGC TACAACCCAGCCCTGAAGAGCCGCTTTACC ATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAG GACACCGCCGTGTACTTCTGCGCCCGCATC GAGGACTACGGCGTGAGCTACTACTTCGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTG AGCAGCGCCTCCACAAAGGGCCCTTCCGTG TTCCCCCTGGCCCCCTTGCTCCCGGTCCACCT CCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGT CAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGT GTCCTGGAACCTCTGGCGCCCTGACCTCCGG CGTGACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCC TCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGA CCGTGCCCTCCTCTAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAACTGGACCACAAGCCCT CCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAAAT CTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTGCCC TGCCCCCTGAATTTCTGGGCGGACCCTCCGTG TTCCTGTTCCCCCCTAAAGCCCAAGGACACC CTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACC TGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGAT CCCGAGGTCCAGTTTAATTGGTACGTGGAC GGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA CCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTC CAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAGGTGTACAC CCTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAA GAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAA GGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGA ATGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAA CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCTGTACTCTCGGCTG ACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGC AACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCC TGTCCCTGAGCCTGGGC
-----	---------	--

108	nLAGLC4	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTTC CTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGAGC ATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGC ACCGCCGTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCT GGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACAGC GCCAGCTACCGCTACACCGGCGTGCCAGAC CGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCA GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAG CACTACAGCATCCCACTGACCTTTGGCCAG GGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT CTGATGAGCAATTGAAATCTGGAAGTGCCT CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGG ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
109	nLAGHC5	CAGGTCACCCTGAAGGAGAGCGGCCCAACC CTGGTGAAGCCAACCCAGACCCTGACCCTG ACCTGCAGCTTCAGCGGCTTCTCCCTGAGCA CCAGCGACATGGGCGTGCGGCTGGATTGCGC AACCACCAGGCAAGGCCCTGGAGTGGCTGG CCCACATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGCT ACAACCCAGCCCTGAAGAGCCGCCTGACCA TCACCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGG TGCTGACCATGACCAACATGGACCCAGTGG ACACCGCCACCTACTTCTGCGCCCGCATCGT GGACTACGGCGTGAGCTACTACTTCGACTA CTGGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACCGTGAG CAGCGCCTCCACAAAGGGGCCCTTCCGTGTT CCCCCTGGCCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCC GAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTG TCCTGGAACCTCTGGCGCCCTGACCTCCGGC GTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCT CCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGAC CGTGCCCTCCTCTAGCCTGGGCACCAAGAC CTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTC CAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAATC TAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTGCCCT GCCCTGAATTTCTGGGCGGACCCTCCGTGT

		TCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCC TGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCT GCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATC CCGAGGTCCAGTTTAAATTGGTACGTGGACG GCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGC CCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACC GGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC AGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCA GCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGG GCCAGCCCCGCGAGCCCCAGGTGTACACCC TGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAATA CAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTCCTGTACTCTCGGCTGACC GTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAAC GTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC TGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGT CCCTGAGCCTGGGC
110	nLAGLC5	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTTC CTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGAGC ATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGC ACCGCCGTGCGCTGGTATCAGCAGAAGCCT GGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACAGC GCCAGCTACCGCTACACCGGCGTGCCAGAC CGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCA GAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAG CACTACAGCATCCCACTGACCTTTGGCCAG GGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAT CTGATGAGCAATTGAAATCTGGAAGTGCCT CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGG ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
111	LAG3 epitop1	LLRRAGVT
112	LAG3 epitop2	YRAAVHLRDRA

113	77E11 VK	DIVLTQSPASLAVSLGQRATMSCRASENIDNS GISFMNWFQQKPGQPPKLLIYVASNQSGVVP ARFSGSGSGTDFRLTIHPLEEDDTAMYFCQQS KEVPWTFGGGKLEIK
114	77E11 VH	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCTASGFTFSNS AMSWVRQTPERRLEWVAYISGGGGDTYYSD SVKGRFTISRDNKDTLYLHMSSLRSEDALH YCARHSNSNYYAMDYWGQGTSTVTVSS
115	PD1 epitop	AISLAPKAQIKESL
116	PD1 epitop	AAFPEDRSQPGQDCRF
117	496G6 VK	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSFTCKASQDVNT AVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGVPDRF TGSGSGTDFTFITISSVQAEDLALYYCQQHYSIP LTFGAGTKLELK
118	496G6 VH	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSD MGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWDDVKRYN PALKSRLTISKDTSSSQVFLMIASVDTADTATY FCARIEDYGVSYFFDYWGQGTTLTVSS

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phân tử kháng thể kháng PD1 chứa miền biến đổi của chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:13 (hcCDR1), SEQ ID NO:14 (hcCDR2) và SEQ ID NO:15 (hcCDR3) và miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:16 (lcCDR1), SEQ ID NO:17 (lcCDR2) và SEQ ID NO:18 (lcCDR3).
2. Phân tử kháng thể kháng PD1 theo điểm 1, trong đó phân tử kháng thể này là phân tử kháng thể được làm giống như của người.
3. Phân tử kháng thể kháng PD1 theo điểm 1, trong đó phân tử kháng thể này được chọn từ nhóm bao gồm phân tử kháng thể đơn dòng, Fab, F(ab')₂, Fv và scFv.
4. Phân tử kháng thể kháng PD1 theo điểm 1, trong đó phân tử này chứa vùng cố định của chuỗi nặng được chọn từ nhóm bao gồm các vùng cố định IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA và IgE.
5. Phân tử kháng thể kháng PD1 theo điểm 4, trong đó vùng cố định của chuỗi nặng là vùng cố định của chuỗi nặng của người là IgG4 với đột biến S241P.
6. Phân tử kháng thể kháng PD1 theo điểm 1, trong đó phân tử kháng thể này chứa vùng cố định của chuỗi nhẹ được chọn từ nhóm bao gồm kappa và lambda.
7. Phân tử kháng thể kháng PD1 theo điểm 1, trong đó phân tử kháng thể này chứa miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 23.
8. Phân tử kháng thể kháng PD1 theo điểm 1, trong đó phân tử kháng thể này chứa miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 24.
9. Phân tử kháng thể kháng PD1 theo điểm 1, trong đó phân tử kháng thể này có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 33.
10. Phân tử kháng thể kháng PD1 theo điểm 1, trong đó phân tử kháng thể này có chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 34.
11. Phân tử kháng thể kháng PD1, trong đó phân tử kháng thể này chứa miền biến

đôi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 23 và miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 24.

12. Phân tử kháng thể kháng PD1, trong đó phân tử kháng thể này có chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 33 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 34.

13. Phân tử axit nucleic được phân lập mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng và miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm 1.

14. Phân tử axit nucleic theo điểm 13, trong đó phân tử này có trình tự nucleotit SEQ ID NO: 75 mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 23.

15. Phân tử axit nucleic theo điểm 13, trong đó phân tử này có trình tự nucleotit SEQ ID NO: 76 mã hóa miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 24.

16. Vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng và miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm 1.

17. Vector biểu hiện theo điểm 16, trong đó vector này chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit SEQ ID NO: 75 và SEQ ID NO: 76.

18. Vector biểu hiện theo điểm 16, trong đó phân tử axit nucleic này còn chứa trình tự nucleotit lần lượt mã hóa các miền cố định của chuỗi nặng và miền cố định của chuỗi nhẹ, được liên kết với trình tự nucleotit lần lượt mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng và miền biến đổi của chuỗi nhẹ.

19. Tế bào chủ chứa vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng của phân tử kháng thể theo điểm 1, và vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm 1.

20. Tế bào chủ theo điểm 19, trong đó tế bào này là tế bào động vật có vú.

21. Phương pháp sản xuất phân tử kháng thể theo điểm 1 bao gồm các bước sau:

- nuôi cấy tế bào chủ chứa vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng của phân tử kháng thể theo điểm 1, và vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm 1 trong điều kiện mà cho phép tạo thành phân tử kháng thể theo điểm 1; và

- thu hồi phân tử kháng thể này.

22. Phương pháp theo điểm 21, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước tinh chế phân tử kháng thể đã nêu.

23. Phương pháp theo điểm 21, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước phối chế phân tử kháng thể đã nêu thành dược phẩm.

24. Dược phẩm chứa kháng thể kháng PD1 theo điểm 1 và chất mang dược dụng.

25. Tế bào chủ chứa vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng của phân tử kháng thể theo điểm 11, và vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm 11.

26. Tế bào chủ theo điểm 25, trong đó tế bào này là tế bào động vật có vú.

27. Phương pháp sản xuất phân tử kháng thể theo điểm 11 bao gồm các bước sau:

- nuôi cấy tế bào chủ chứa vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng của phân tử kháng thể theo điểm 11, và vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm 11 trong điều kiện mà cho phép tạo thành phân tử kháng thể theo điểm 11; và

- thu hồi phân tử kháng thể này.

28. Phương pháp theo điểm 27, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước tinh chế phân tử kháng thể đã nêu.

29. Phương pháp theo điểm 27, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước phối chế phân tử kháng thể đã nêu thành dược phẩm.

30. Dược phẩm chứa kháng thể kháng PD1 theo điểm 11 và chất mang dược dụng.

31. Tế bào chủ chứa vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng của phân tử kháng thể theo điểm 12, và vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm 12.

32. Tế bào chủ theo điểm 31, trong đó tế bào này là tế bào động vật có vú.

33. Phương pháp sản xuất phân tử kháng thể theo điểm 12 bao gồm các bước sau:

- nuôi cấy tế bào chủ chứa vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng của phân tử kháng thể theo điểm 12, và vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm 12 trong điều kiện mà cho phép tạo thành phân tử kháng thể theo điểm 12; và

- thu hồi phân tử kháng thể này.

34. Phương pháp theo điểm 33, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước tinh chế phân tử kháng thể đã nêu.

35. Phương pháp theo điểm 33, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước phối chế phân tử kháng thể đã nêu thành dược phẩm.

36. Dược phẩm chứa kháng thể kháng PD1 theo điểm 12 và chất mang dược dụng.

37. Phân tử kháng thể kháng PD-1, trong đó phân tử kháng thể này có chuỗi nặng, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng này chứa các axit amin của SEQ ID NO: 33, và chuỗi nhẹ, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nhẹ này chứa các axit amin của SEQ ID NO:34.

38. Tế bào chủ chứa vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng của phân tử kháng thể theo điểm 37, và vector

biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm 37.

39. Tế bào chủ theo điểm 38, trong đó tế bào này là tế bào động vật có vú.

40. Phương pháp sản xuất phân tử kháng thể theo điểm 37 bao gồm các bước sau:

- nuôi cấy tế bào chủ chứa vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng của phân tử kháng thể theo điểm 37, và vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm 37 trong điều kiện mà cho phép tạo thành phân tử kháng thể theo điểm 37; và

- thu hồi phân tử kháng thể này.

41. Phương pháp theo điểm 40, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước tinh chế phân tử kháng thể đã nêu.

42. Phương pháp theo điểm 40, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước phối chế phân tử kháng thể đã nêu thành dược phẩm.

43. Dược phẩm chứa kháng thể kháng PD1 theo điểm 37 và chất mang dược dụng.

44. Phân tử kháng thể kháng PD1 theo điểm 1, trong đó phân tử này chứa vùng cố định của chuỗi nặng của người được chọn từ nhóm bao gồm các vùng cố định IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4.

45. Phân tử kháng thể kháng PD1 theo điểm 1, trong đó phân tử kháng thể này chứa vùng cố định của chuỗi nhẹ của người được chọn từ nhóm bao gồm kappa và lambda.

46. Phân tử axit nucleic được phân lập mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm 1.

47. Phân tử axit nucleic theo điểm 46, trong đó phân tử này có trình tự nucleotit SEQ ID NO: 75 mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 23.

48. Phân tử axit nucleic theo điểm 46, trong đó phân tử này có trình tự nucleotit SEQ ID NO: 76 mã hóa miền biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 24.

49. Vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc miền biến đổi của chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể theo điểm 1.

50. Vector biểu hiện theo điểm 49, trong đó vector này chứa phân tử axit nucleic chứa trình tự nucleotit SEQ ID NO: 75 hoặc SEQ ID NO: 76.

51. Vector biểu hiện theo điểm 49, trong đó phân tử axit nucleic này còn chứa trình tự nucleotit lần lượt mã hóa các miền cố định của chuỗi nặng hoặc miền cố định của chuỗi nhẹ, được liên kết với trình tự nucleotit lần lượt mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc miền biến đổi của chuỗi nhẹ.

FIG.1

A – Trình tự VK

77E11 DIVLTQSPASLAVSLGQRATMSCRASENIDNSGISFMNWFQQKPGQPPKLLIY

PD1-1 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWFQQKPGQAPKLLIY

PD1-2 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWFQQKPGQAPKLLIY

PD1-3 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWFQQKPGQAPKLLIY

PD1-4 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWFQQKPGQAPKLLIY

PD1-5 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWFQQKPGQAPKLLIY

A – Trình tự VK

77E11 VASNQGSQVPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGGGTKLEIK

PD1-1 VASNQGSQIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGGGTKLEIK

PD1-2 VASNQGSQIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGGGTKLEIK

PD1-3 VASNQGSQIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGGGTKLEIK

PD1-4 VASNQGSQIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGGGTKLEIK

PD1-5 VASNQGSQIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGGGTKLEIK

FIG.1 (tiếp theo)

B – Trình tự VH

77E11 EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCTASGFTFSNSAMS~~WVRQTPERRLEWVA~~

PD1-1 EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMS~~WVRQAPGKGLEWVA~~

PD1-2 EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMS~~WVRQAPGKGLEWVA~~

PD1-3 EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMS~~WVRQAPGKGLEWVA~~

PD1-4 EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMS~~WVRQAPGKGLEWVA~~

PD1-5 EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMS~~WVRQAPGKGLEWVA~~

B – Trình tự VH

77E11 YISGGGGDTYYSDSVKGRFTISRDNAKDTLYLHMSSLRSEDTALHYCARHSNSNYYAMDYWGQGSVTTVSS

PD1-1 YISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGLTVTVSS

PD1-2 YISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNPNNYYAMDYWGQGLTVTVSS

PD1-3 YISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGLTVTVSS

PD1-4 YISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGLTVTVSS

PD1-5 YISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGLTVTVSS

FIG.2

A)

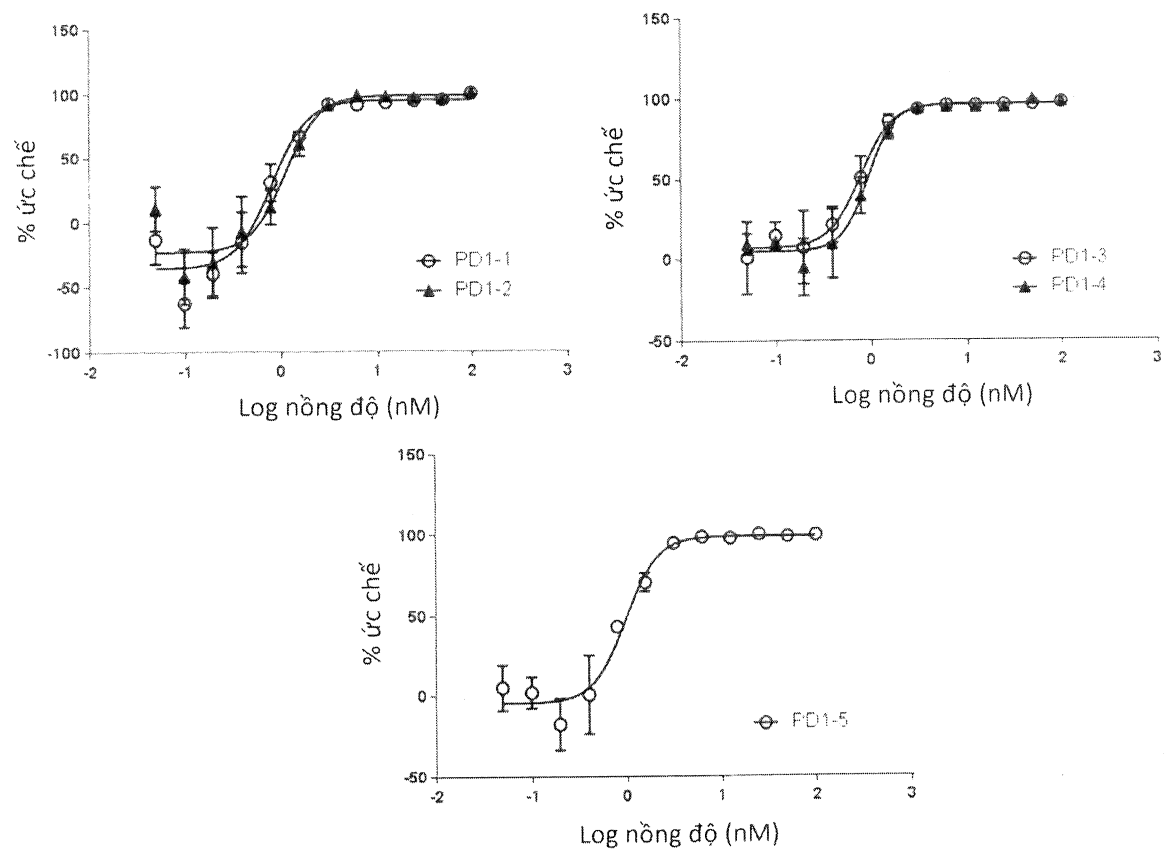


FIG.2 (tiếp theo)

B)

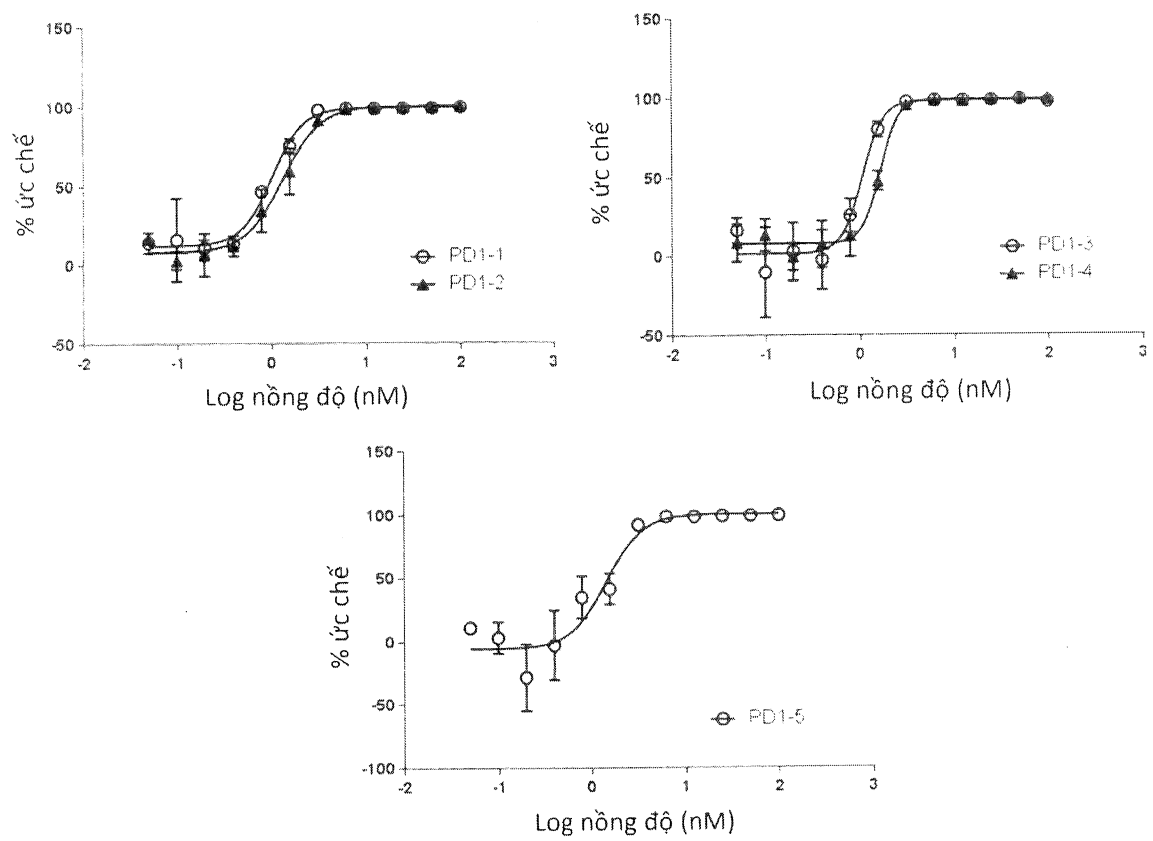


FIG.3

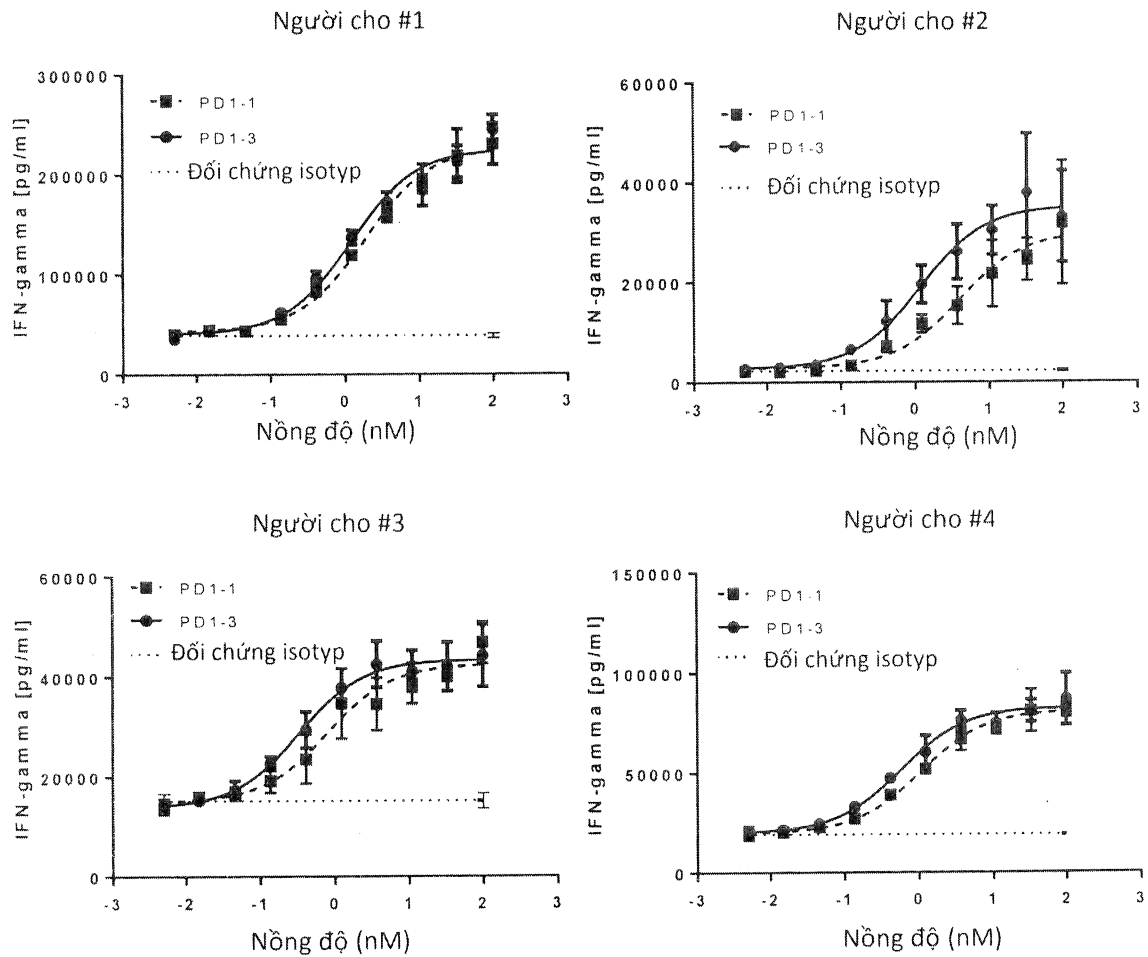


FIG.4

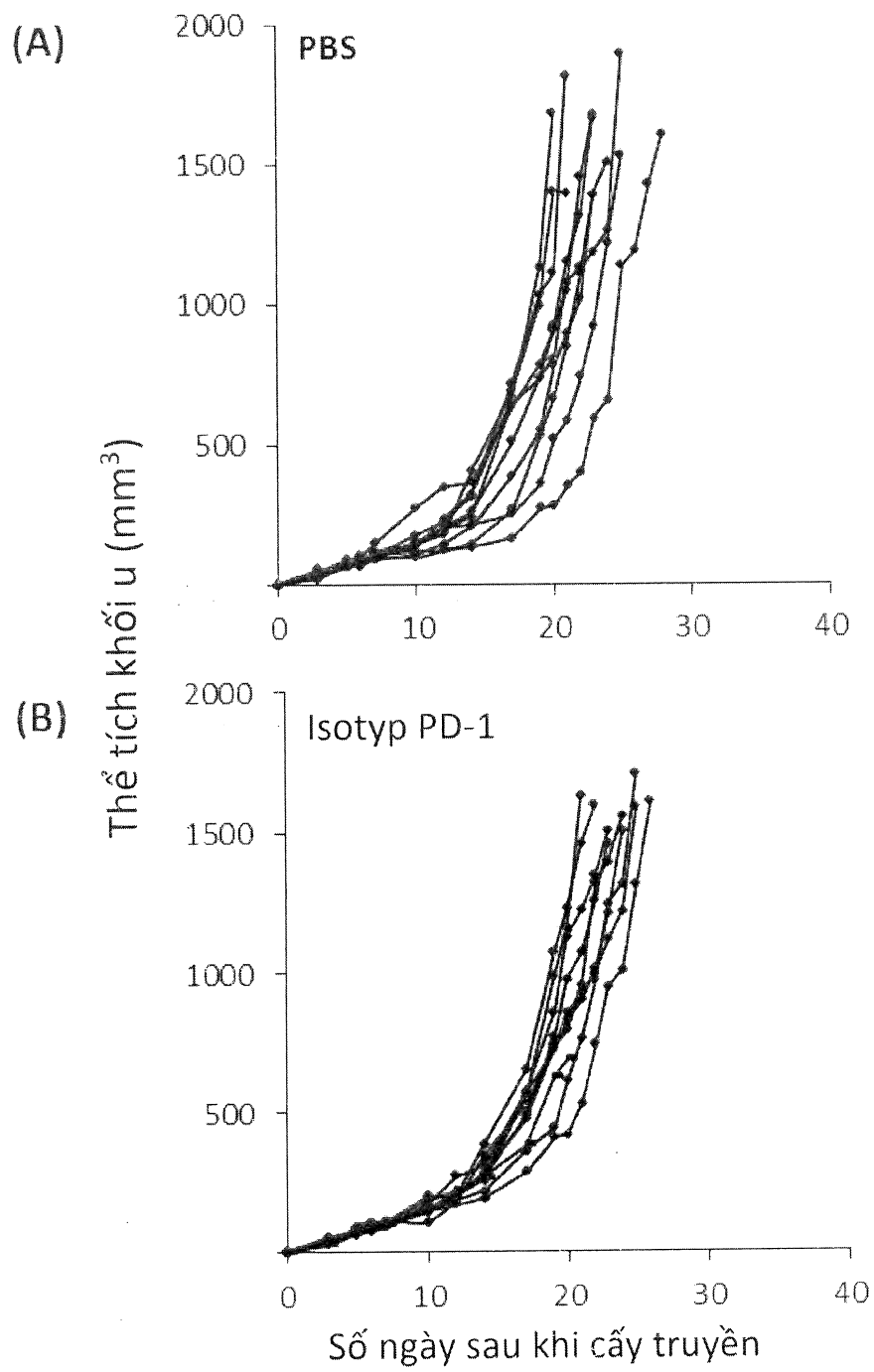


FIG.4 (tiếp theo)

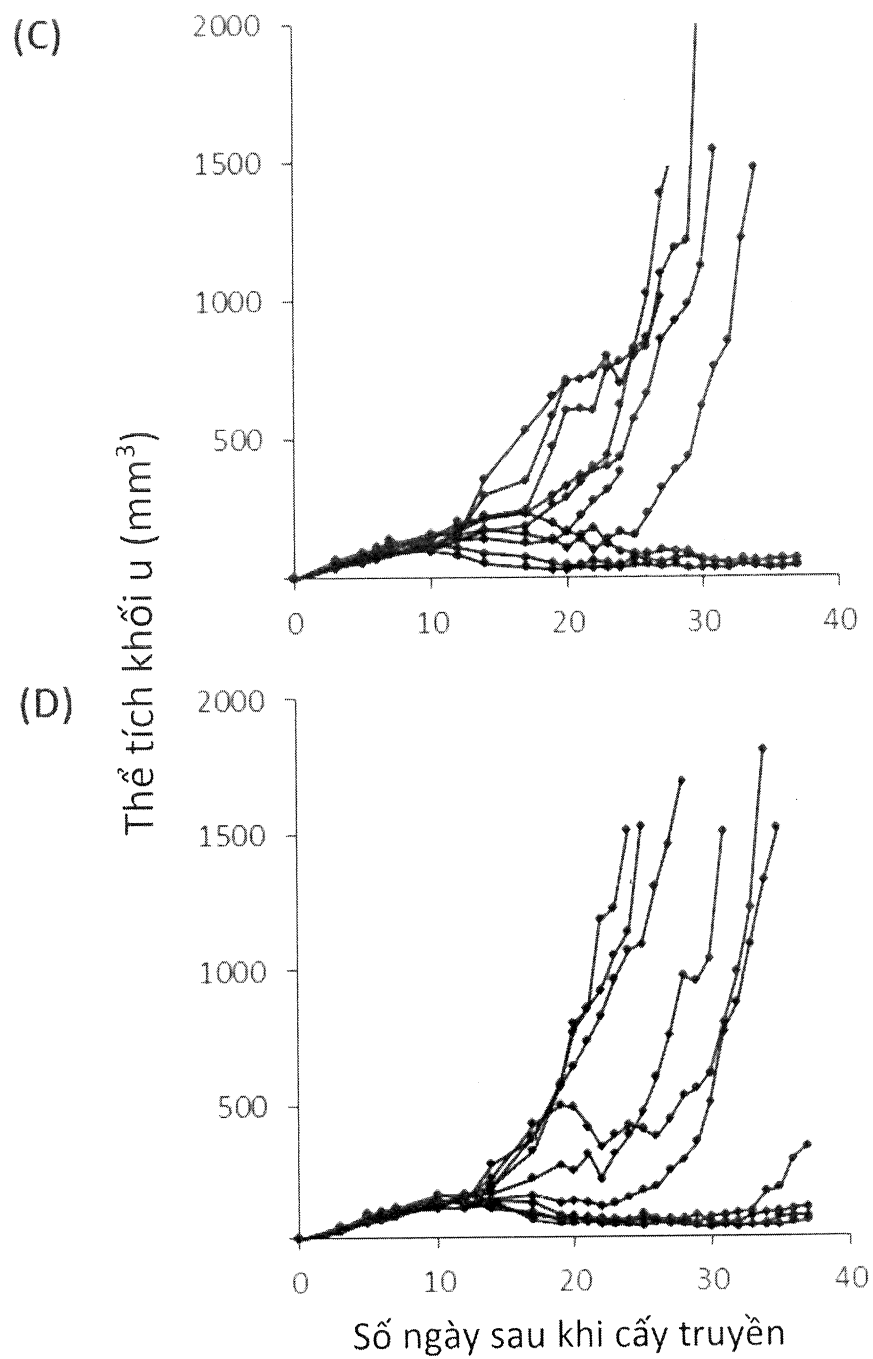


FIG.5

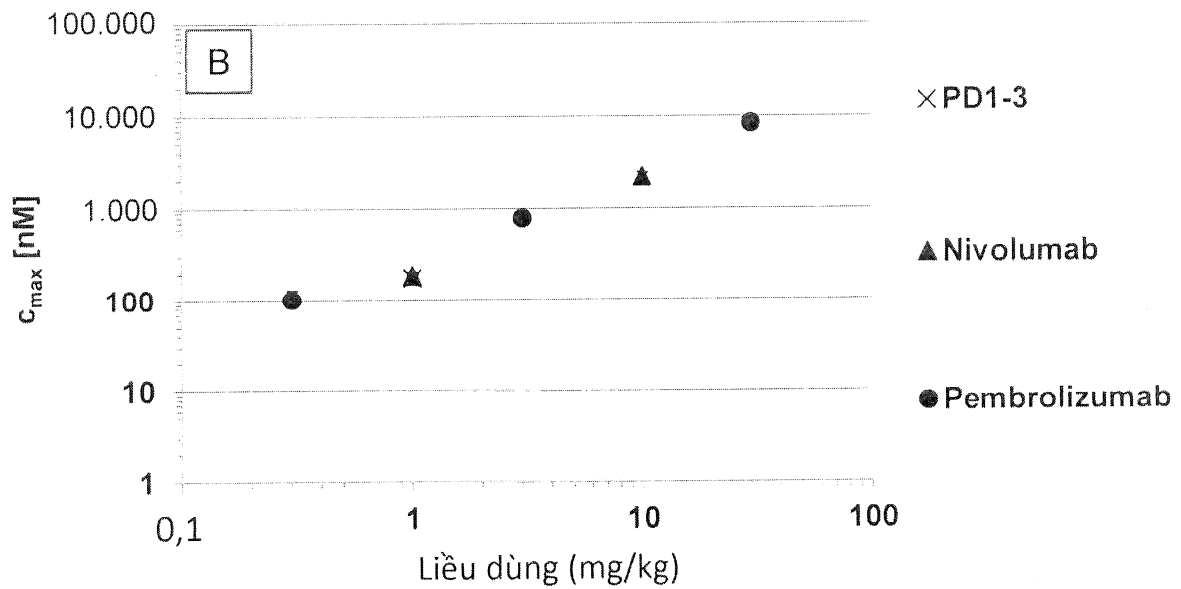
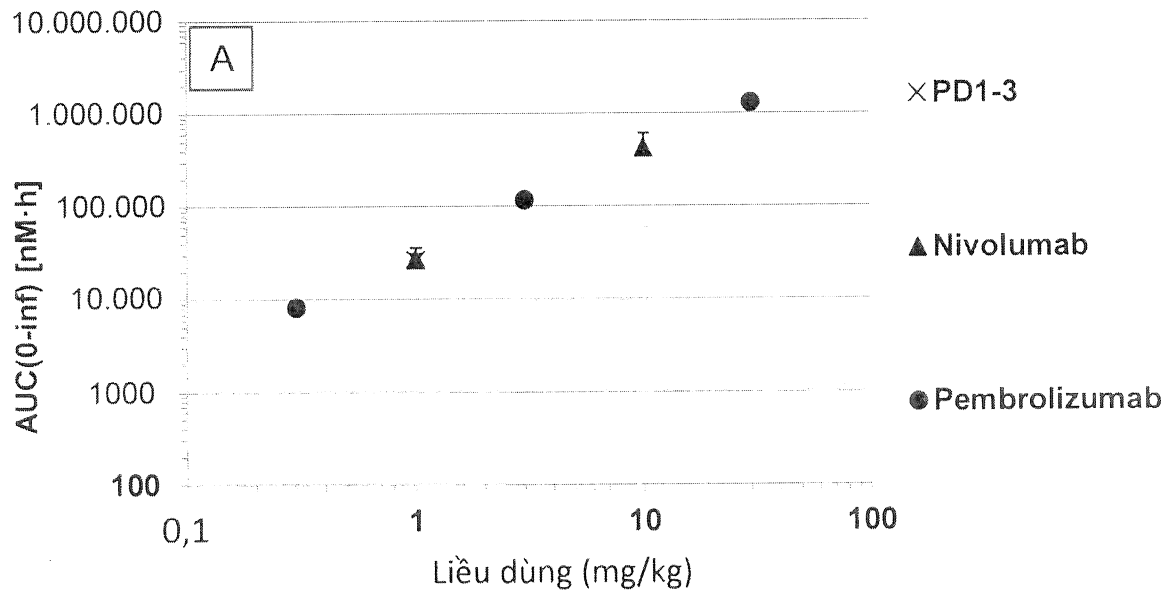


FIG.5 (tiếp theo)

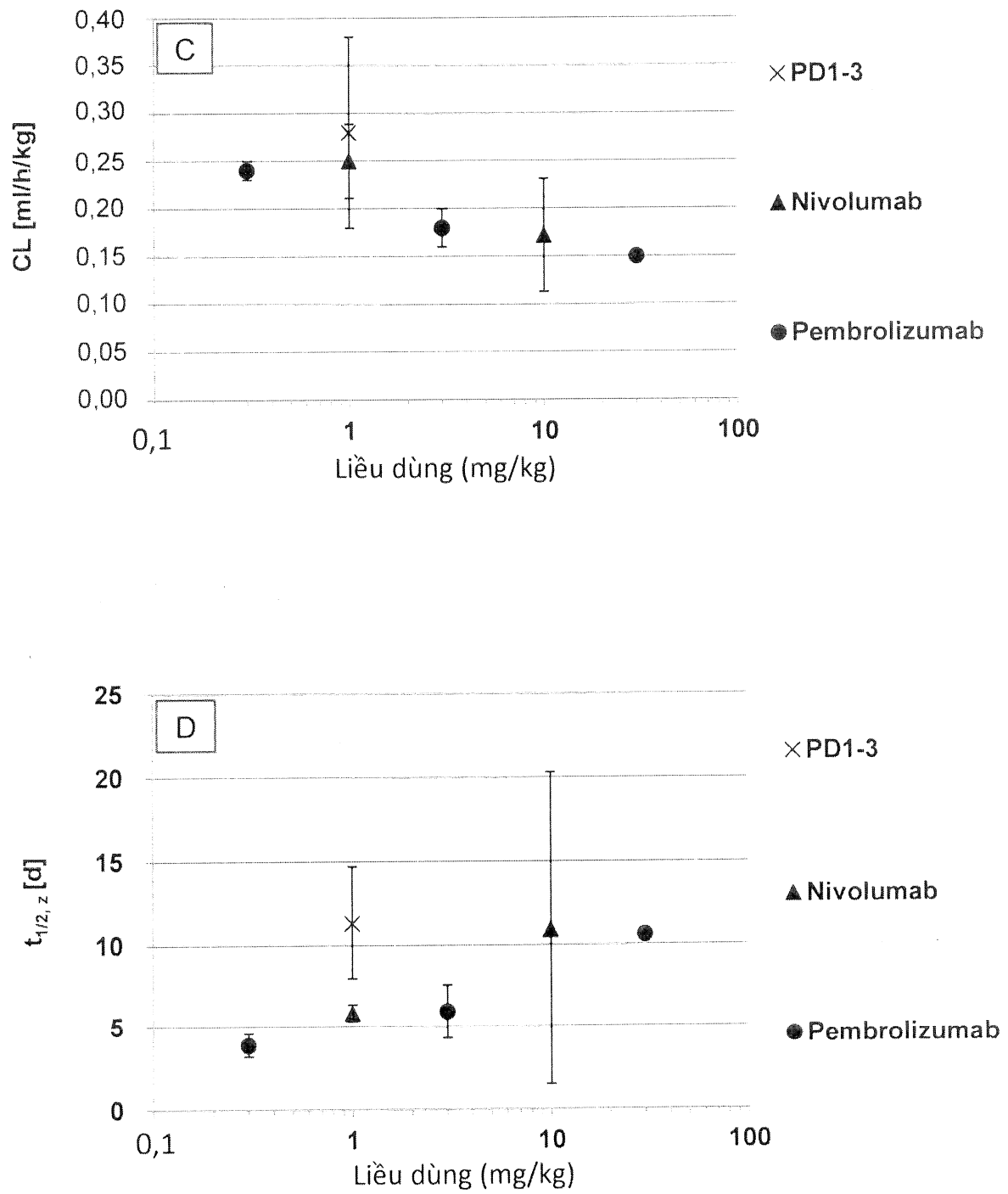


FIG.6

A – Trình tự VK

496G6 DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSFTCKASQDVNTAVAWYQQKPGQSPKLLIY
LAG3-1 DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY
LAG3-2 DIQMTQSPSFLSASVGDRVTFTCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY
LAG3-3 DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY
LAG3-4 DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY
LAG3-5 DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY

A – Trình tự VK

496G6 SASYRYTGVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLALYYCQQHYSIPLTFGAGTKLEIK
LAG3-1 SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIK
LAG3-2 SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIK
LAG3-3 SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGAGTKLEIK
LAG3-4 SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIK
LAG3-5 SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIK

FIG.6 (tiếp theo)

B – Trình tự VH

496G6 QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSDMGVGWIRQPSGKGLEWLA
LAG3-1 QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTSDMGVGWIRQAPGKGLEWVA
LAG3-2 QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTSDMGVGWIRQPPGKALEWLA
LAG3-3 QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTSDMGVGWVRQPPGKGLEWVA
LAG3-4 QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTSDMGVGWIRQAPGKGLEWVA
LAG3-5 QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTSDMGVGWIRQPPGKALEWLA

B – Trình tự VH

496G6 HIWWDDVKRYNPALKSRLTISKDTSSSQVFLMIASVDTADTATYFCARIEDYGVSYFFDYWGQGTTLTVSS
LAG3-1 HIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARIEDYGVSYFFDYWGQGTTLTVSS
LAG3-2 HIWWDDVKRYNPALKSRLTITKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYFCARIEDYGVSYFFDYWGQGTTLTVSS
LAG3-3 HIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTATYFCARIEDYGVSYFFDYWGQGTTLTVSS
LAG3-4 HIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTATYFCARIEDYGVSYFFDYWGQGTTLTVSS
LAG3-5 HIWWDDVKRYNPALKSRLTITKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYFCARIVDYGVSYFFDYWGQGTTLTVSS

FIG.7

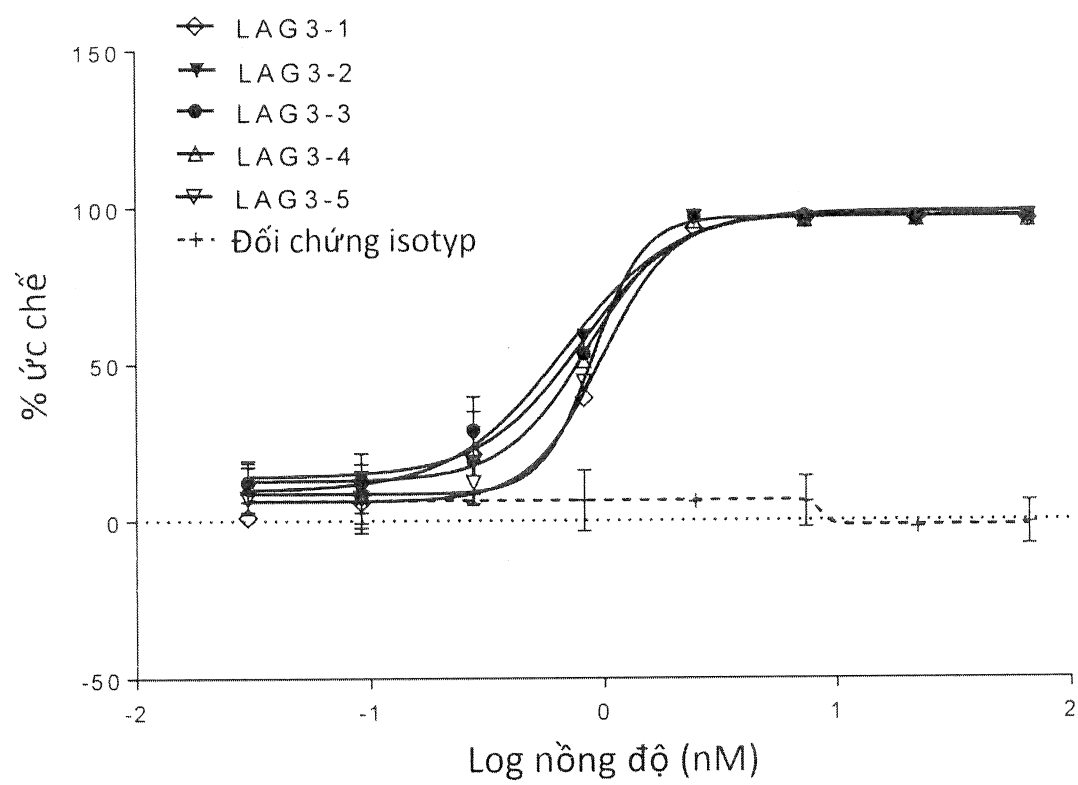
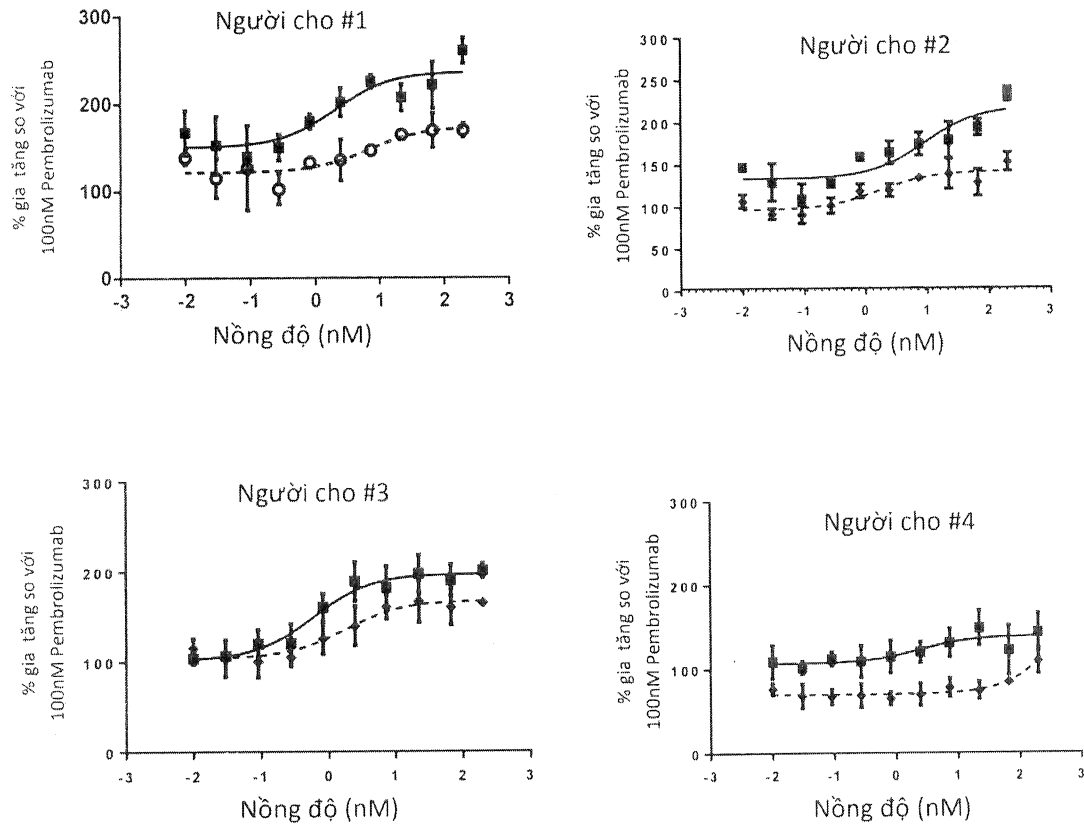


FIG.8

A)



B)

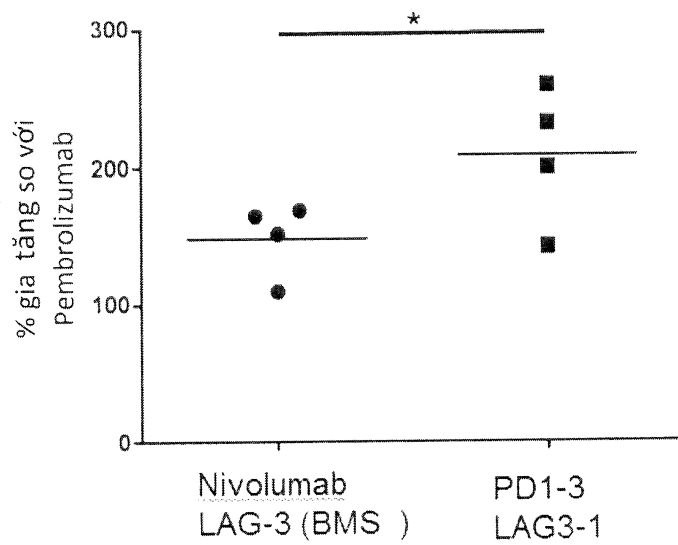


FIG.9

A

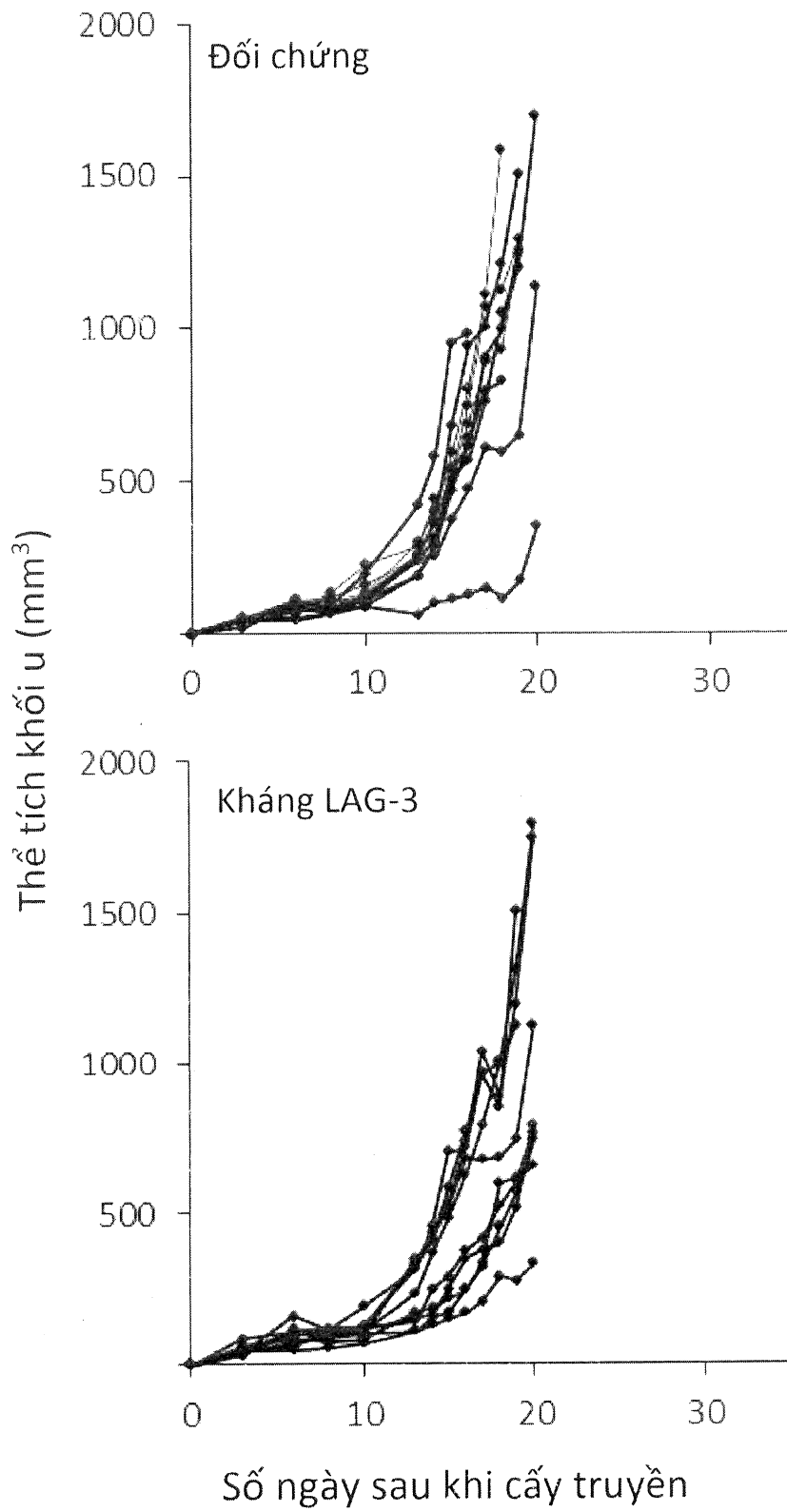


FIG.9 (tiếp theo)

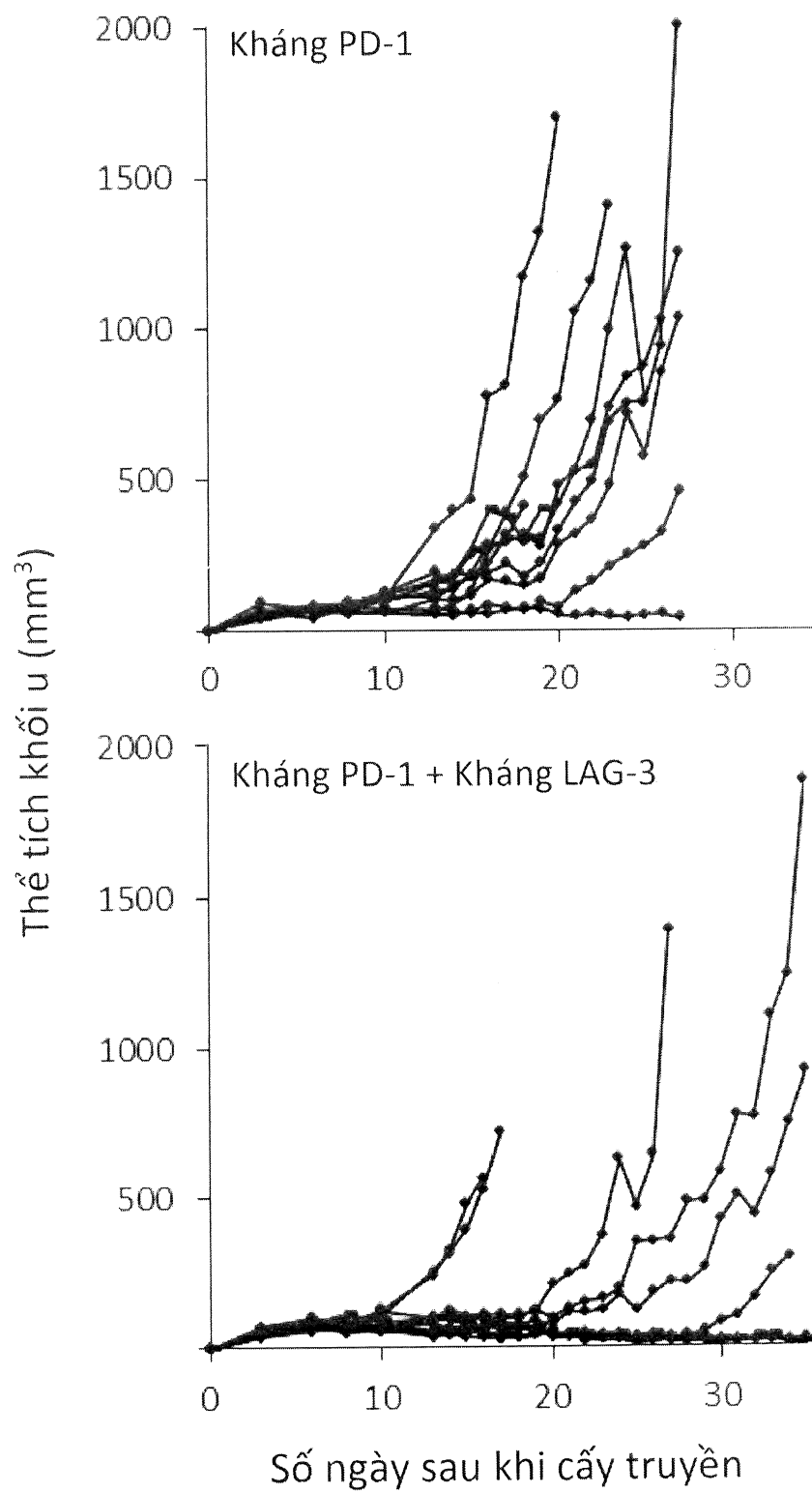


FIG.9 (tiếp theo)

B

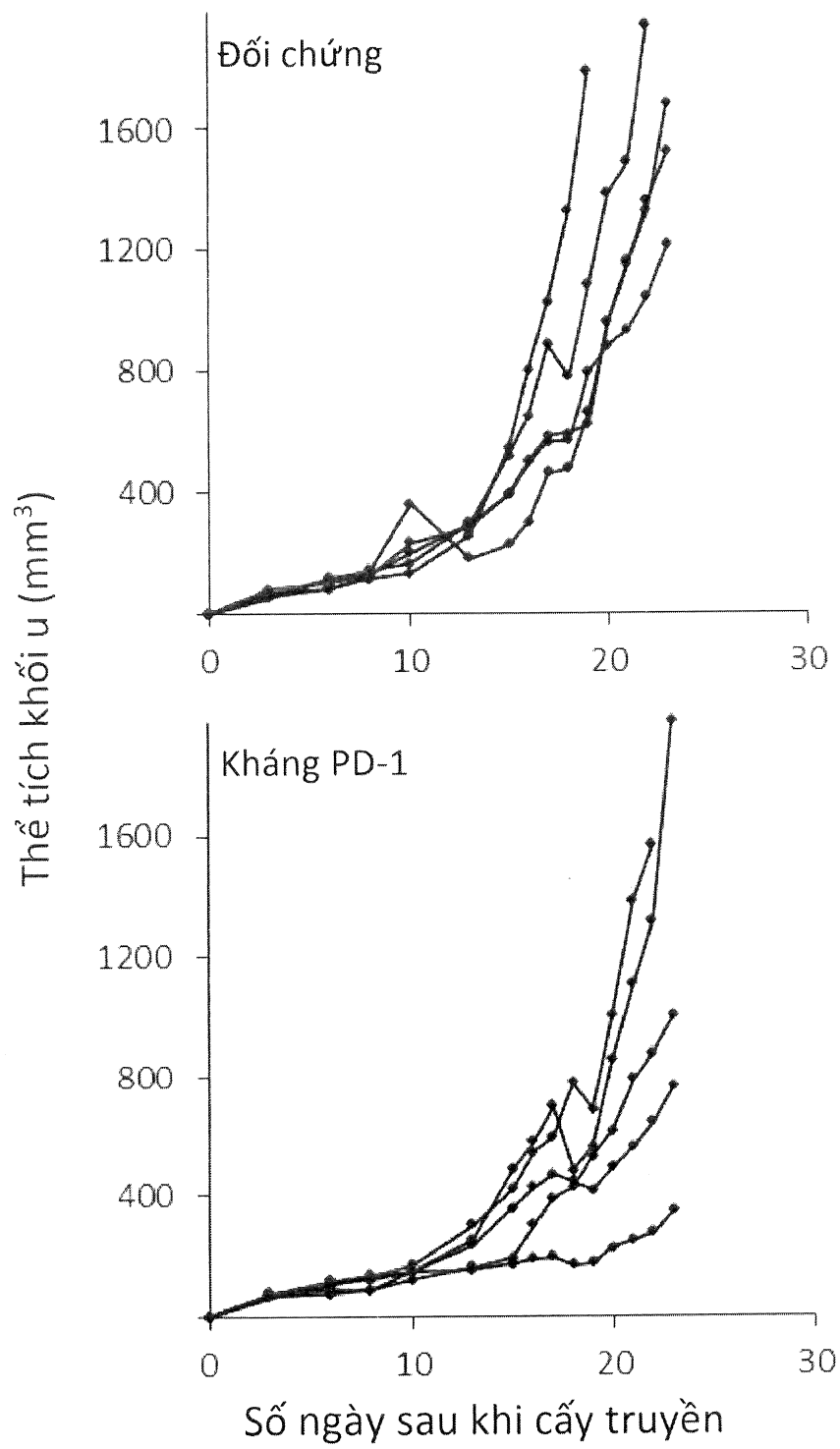


FIG.9 (tiếp theo)

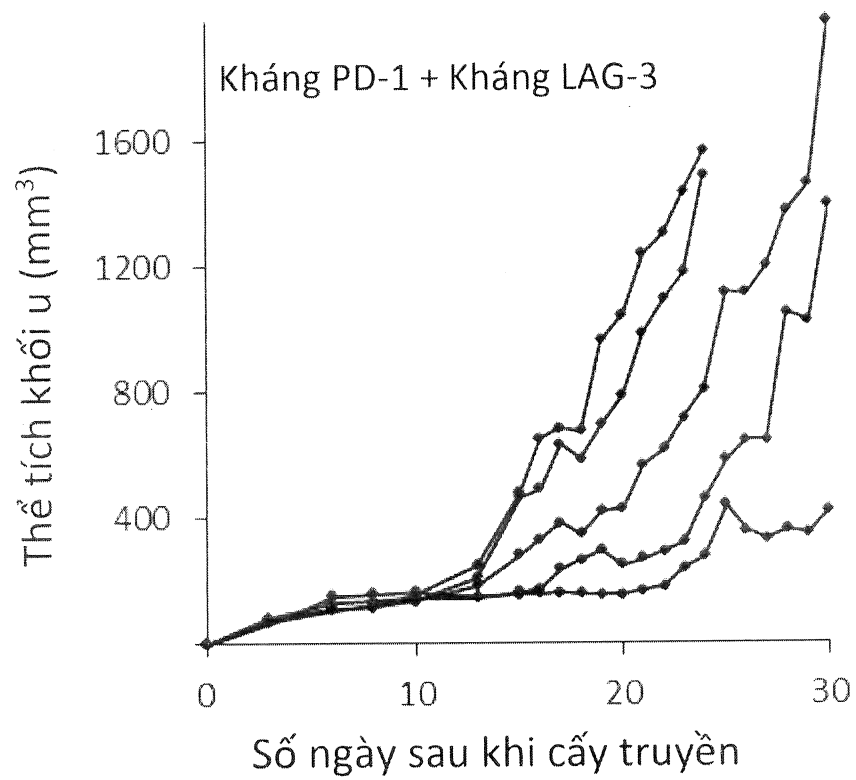


FIG.9 (tiếp theo)

C

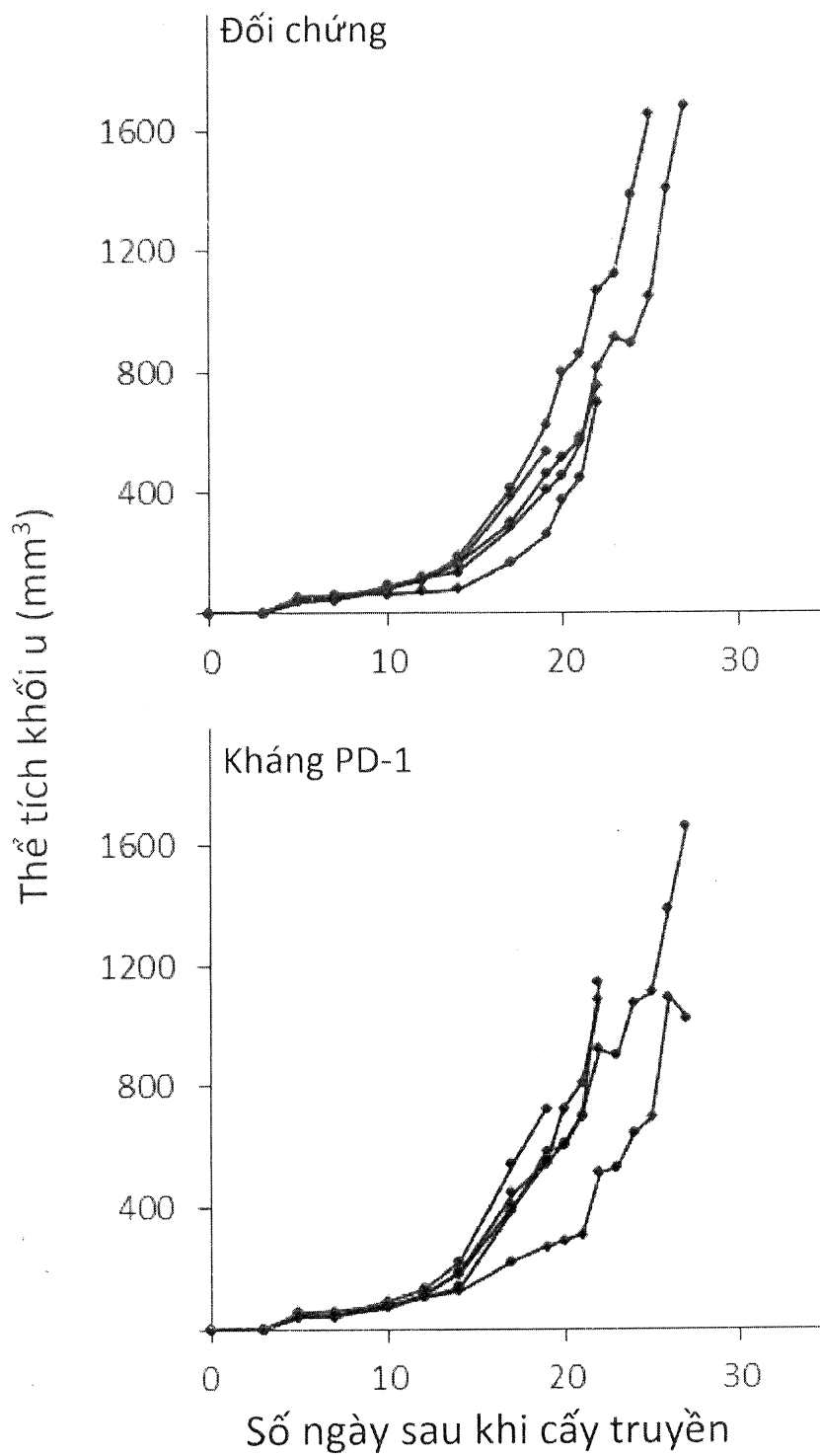


FIG.9 (tiếp theo)

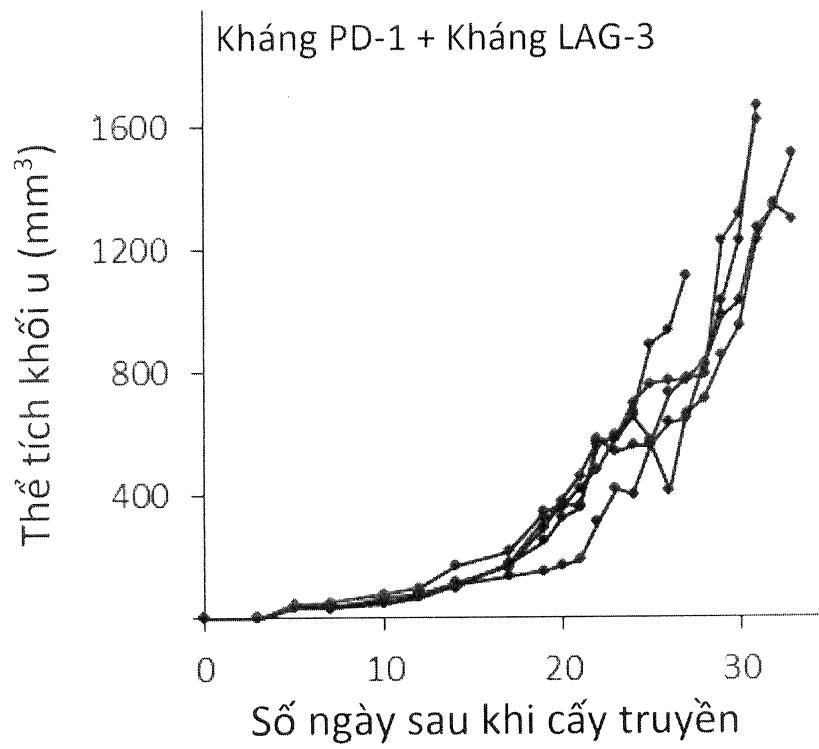


FIG.9 (tiếp theo)

D

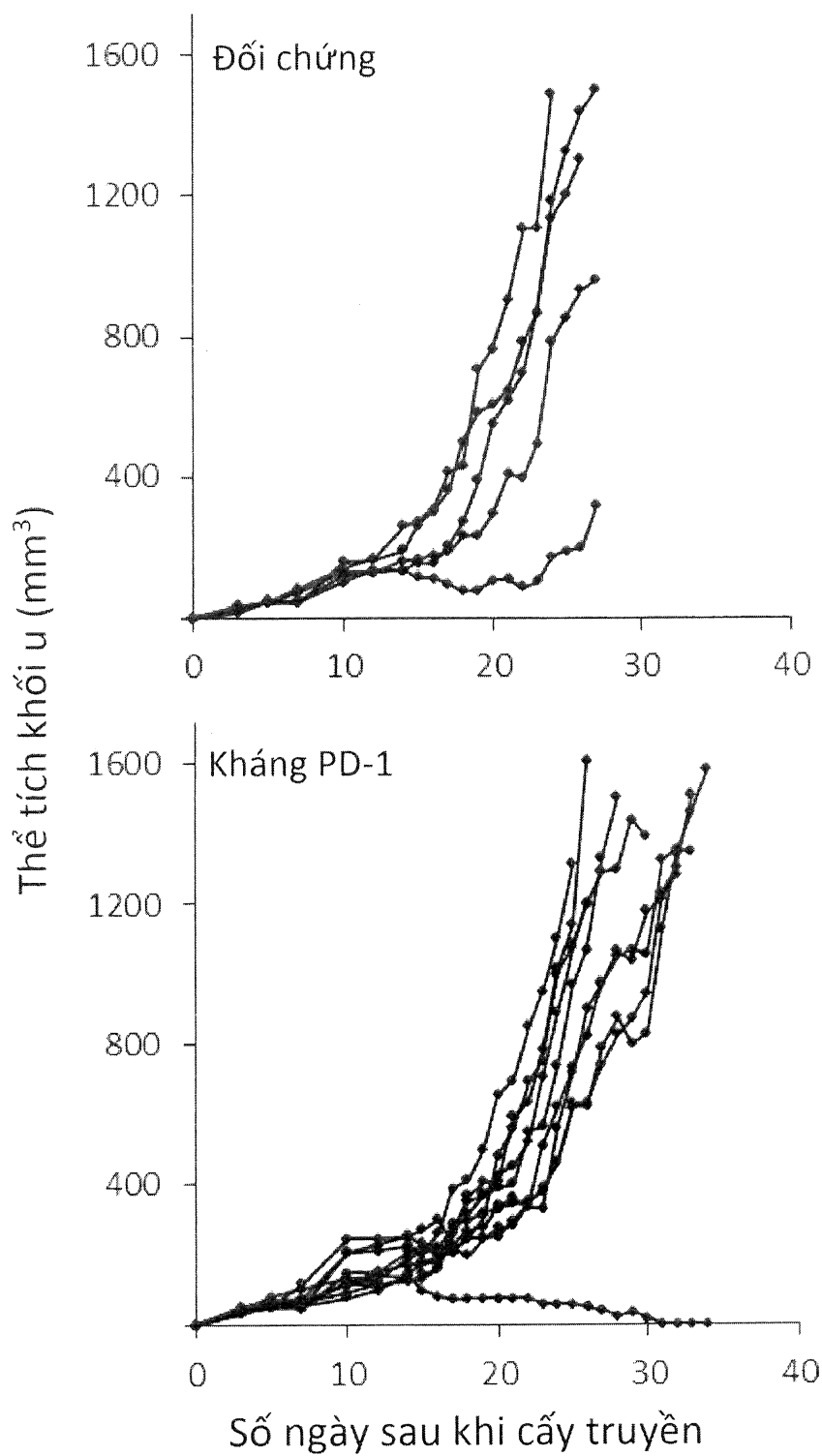


FIG.9 (tiếp theo)

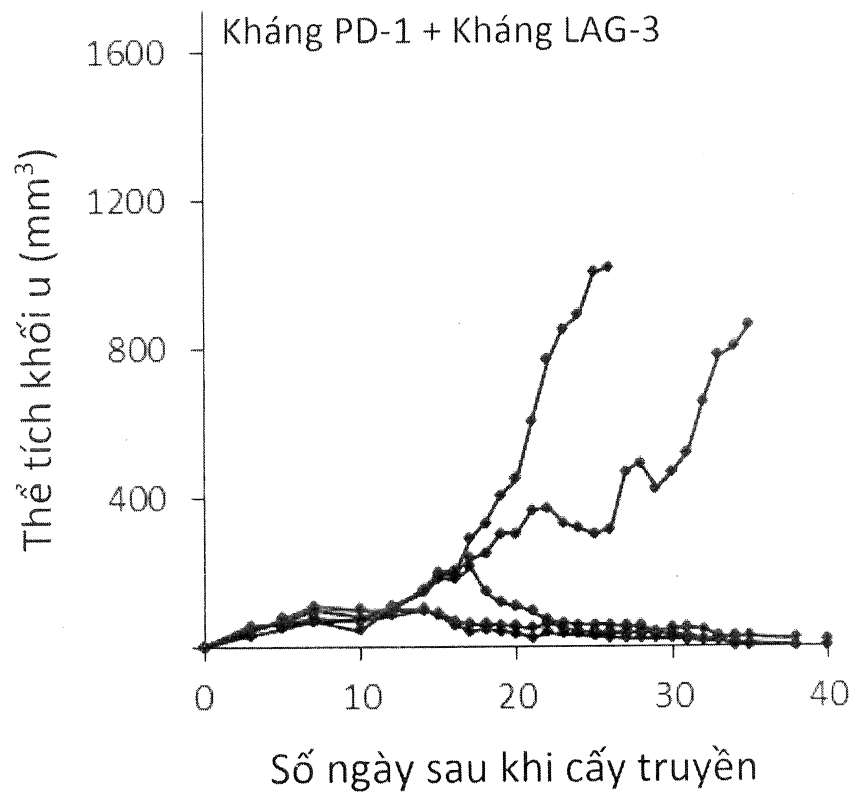


FIG.9 (tiếp theo)

E

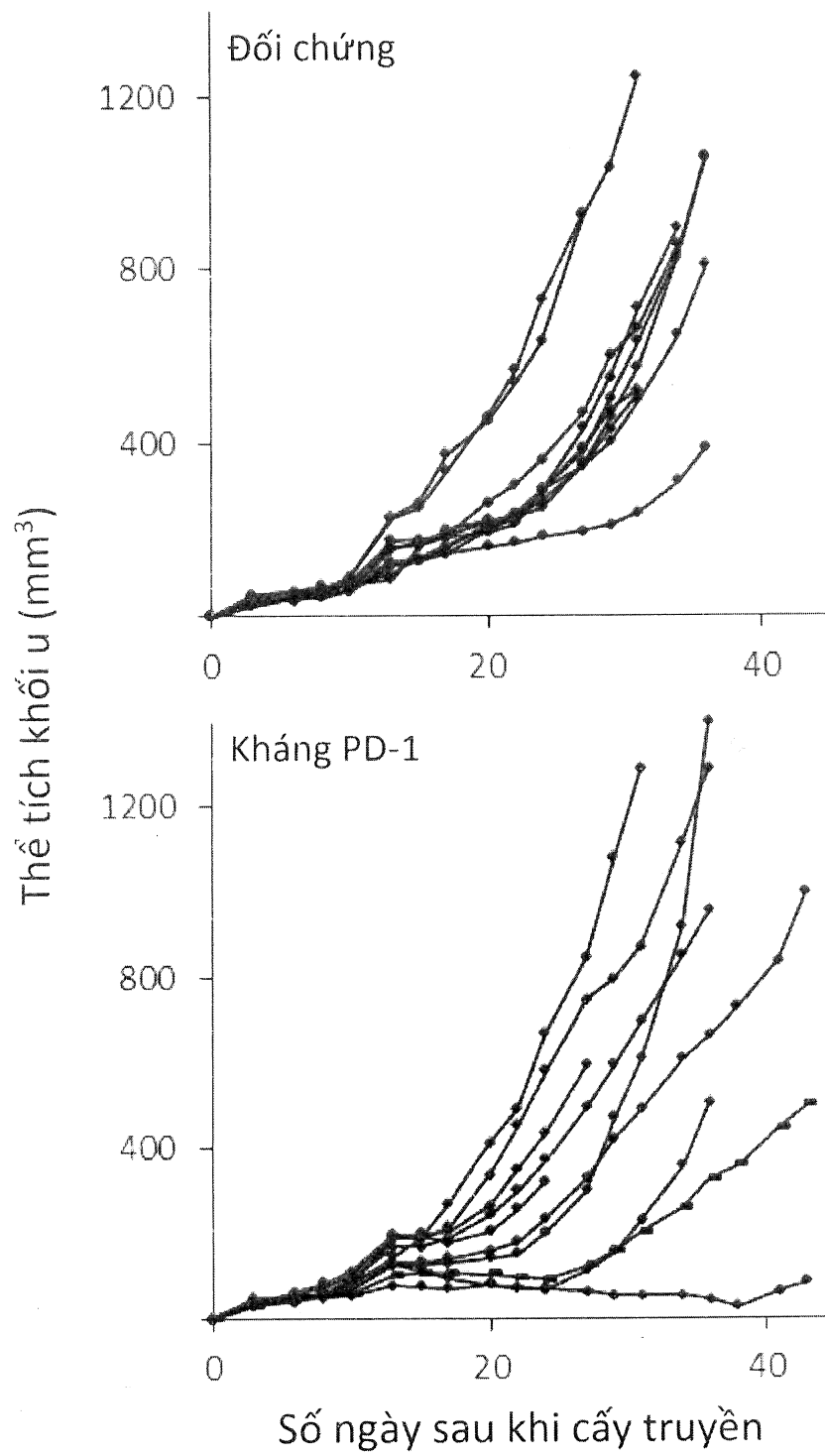
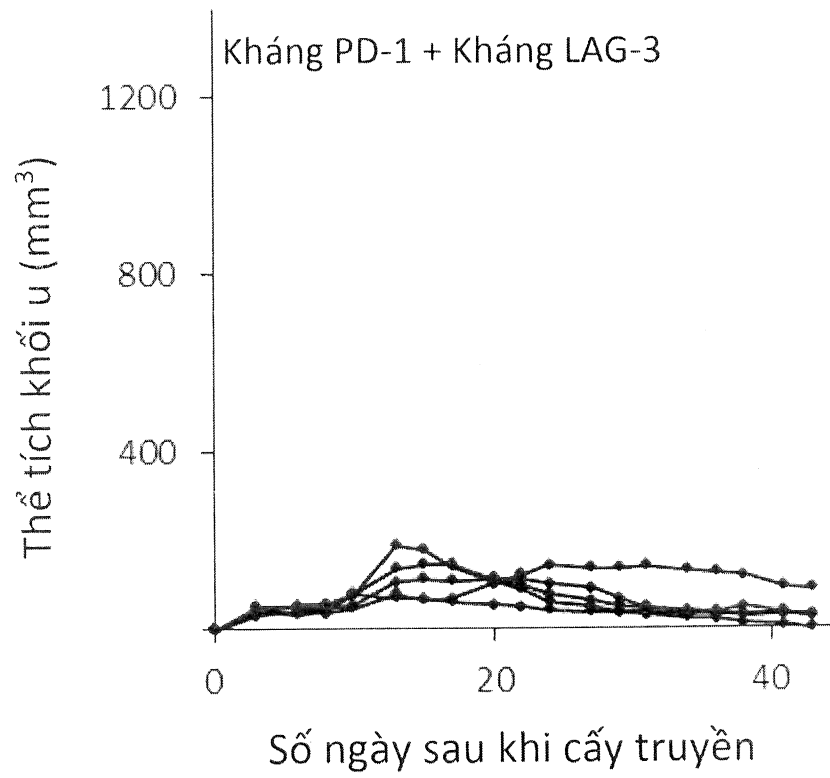


FIG.9 (tiếp theo)



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Boehringer Ingelheim International GmbH

<120> PHẦN TỬ KHÁNG THỂ KHÁNG PD1, AXIT NUCLEIC MÃ HÓA PHẦN TỬ KHÁNG THỂ NÀY, VECTO BIỂU HIỆN CHỨA CÁC AXIT NUCLEIC NÀY, TẾ BÀO CHỦ CHỨA VECTO BIỂU HIỆN NÀY, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA PHẦN TỬ KHÁNG THỂ NÀY

<130> P12-0402

<160> 118

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự CDR

<400> 1

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ala	Ser	Ala	Met	Ser
1				5				10	

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự CDR

<400> 2

Tyr	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Ser	Ser	Ser	Val	Lys
1			5					10						15	

Gly

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự CDR

<400> 3

His	Ser	Asn	Val	Asn	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr
1				5				10		

<210> 4
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 4

Arg	Ala	Ser	Glu	Asn	Ile	Asp	Thr	Ser	Gly	Ile	Ser	Phe	Met	Asn
1				5					10					15

<210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 5

Val	Ala	Ser	Asn	Gln	Gly	Ser
1				5		

<210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 6

Gln	Gln	Ser	Lys	Glu	Val	Pro	Trp	Thr
1				5				

<210> 7
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 7

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ala	Ser	Ala	Met	Ser
1				5					10

<210> 8
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 8

Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 9
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 9

His Ser Asn Pro Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 10
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 10

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser Gly Ile Ser Phe Met Asn
 1 5 10 15

<210> 11
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 11

Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser
 1 5

<210> 12
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 12

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr
 1 5

<210> 13
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 13

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser Ala Met Ser
 1 5 10

<210> 14
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 14

Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 15
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 15

His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 16
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 16

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser Gly Ile Ser Phe Met Asn
 1 5 10 15

<210> 17
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 17

Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser
 1 5

<210> 18
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 18

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr
 1 5

<210> 19
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 19

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 20

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser
20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 21
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 21

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Pro Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 22
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 22

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser
20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 23

<211> 120

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 23

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 24

<211> 111

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 24

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser
20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 25

<211> 120

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 25

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 26

<211> 111

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 26

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser
 20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 27

<211> 120

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 27

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 28
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 28

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser
 20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 29
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 29

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 30

<211> 218

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 30

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser
 20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 31

<211> 446

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 31

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Pro Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

<210> 32
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 32

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser
 20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 33
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 33

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 34

<211> 218

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 34

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser
20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 35
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 35

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

<210> 36
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 36

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser
 20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 37

<211> 446

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 37

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 38
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi kháng thể

<400> 38

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser
20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

--

<223> Trình tự CDR

<400> 39

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Asp Met Gly Val Gly
1 5 10

<210> 40

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự CDR

<400> 40

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 41

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự CDR

<400> 41

Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự CDR

<400> 42

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự CDR

<400> 43

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự CDR

<400> 44

Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr
1 5

<210> 45

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự CDR

<400> 45

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Asp Met Gly Val Gly
1 5 10

<210> 46

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự CDR

<400> 46

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 47

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự CDR

<400> 47

Ile Val Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 48
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 48

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
 1 5 10

<210> 49
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 49

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
 1 5

<210> 50
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự CDR

<400> 50

Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr
 1 5

<210> 51
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 51

Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 52

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miễn globulin miễn dịch

<400> 52

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 53
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miễn globulin miễn dịch

<400> 53

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
 85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 54
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 54

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 55

<211> 122

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 55

Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 56

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 57

<211> 122

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 57

Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
 85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 58

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 59

<211> 122

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miễn globulin miễn dịch

<400> 59

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 60
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miễn globulin miễn dịch

<400> 60

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr 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 Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 61
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 61

Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
 85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 62

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 62

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 63
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 63

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
 85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

<210> 64
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 64

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr 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 Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 65
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 65

Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 66

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 66

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 67
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 67

Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
 85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 68

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 68

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 69
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi kháng thể

<400> 69

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 70
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi kháng thể

<400> 70

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

38213

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr 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 Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 71
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 71

gaggtgatgc tggctcgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggttag cctgcgcctc 60
agctgcaccg ccagcggcctt caccttcagc gctagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180
agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgcaaaaaa cagcctgtac 240
ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300
aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctgggtgac cgtgagcagc 360

<210> 72

<211> 333

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 72

gagatcgtgc tgaccagag cccagccacc ctgagcctga gccagggcga gcgcgccacc 60
atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac accagcggca tcagcttcat gaactggtac 120
cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180
ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240
cgcttgagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300
accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aag 333

<210> 73

<211> 360

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 73

gaggtgatgc tggctcgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggttag cctgcgcctc 60
agctgcaccg ccagcggcctt caccttcagc gctagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180
agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgcaaaaaa cagcctgtac 240
ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300
aaccctcaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctgggtgac cgtgagcagc 360

<210> 74
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 74
 gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctgagcctga gccagggcga gcgcgccacc 60
 atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac accagcggca tcagcttcat gaactggtac 120
 cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180
 ggcattccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240
 cgcttgagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300
 accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aag 333

<210> 75
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 75
 gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggc ctctgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60
 agctgcaccg ccagcggctt cacttcagc aagagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120
 ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180
 agctccagcg tgaagggcgc cttcaccatc agcgcgcaca acgccaagaa cagcctgtac 240
 ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300
 aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctgggtgac cgtgagcagc 360

<210> 76
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 76
 gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctaagcctga gccagggcga gcgcgccacc 60
 atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac cacagcggca tcagcttcat gaactggtac 120

cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180
 ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240
 cgcttgagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300
 accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aag 333

<210> 77
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 77
 gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggc ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60
 agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc aagagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120
 ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180
 agctccagcg tgaagggcgg cttcaccatc agccgcgaca acgccaagaa cagcctgtac 240
 ctgcaaata acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300
 aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360

<210> 78
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 78
 gagatcgtgc tgaccagag cccagccacc ctaagcctga gccagggcga gcgcgccacc 60
 atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac cacagcggca tcagcttcat gaactggtac 120
 cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180
 ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240
 cgcttgagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300
 accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aag 333

<210> 79
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 79

gaggtgatgc tggctgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgctc	60
agctgcaccg ccagcggtt caccttcagc aagagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac	180
agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaagaa cagcctgtac	240
ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc	300
aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctgggtgac cgtgagcagc	360

<210> 80

<211> 333

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 80

gagatcgtgc tgaccagag cccagccacc ctgagcctga gccaggcga gcgcgccacc	60
atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac gtaagcggca tcagcttcat gaactggtac	120
cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc	180
ggcatcccag ccgccttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc	240
cgcttgagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg	300
accttcggcc aaggtactaa gctggaaatc aag	333

<210> 81

<211> 1338

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 81

gaggtgatgc tggctgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgctc	60
agctgcaccg ccagcggtt caccttcagc gctagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc	120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac	180
agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgcaaaaaa cagcctgtac	240
ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc	300

aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360
 gcctccacaa agggcccttc cgtgttcccc ctggccctt gctcccggtc cacctccgag 420
 tctaccgccg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagcccggt gaccgtgtcc 480
 tggaaactctg ggcgcctgac ctccggcggtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 540
 ggctgtact ccctgtcctc cgtcgtgacc gtgcctcct ctagcctggg caccaagacc 600
 tacacctgta acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660
 aagtacggcc ctccctgccc ccctgcccct gccctgaat ttctgggcgg accctccgtg 720
 ttctgtttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
 tgcgtggtgg tggacgtgtc ccaggaagat cccgaggtcc agtttaattg gtacgtggac 840
 ggctggaag tgcacaacgc caagaccaag ccagagagg aacagttcaa ctccacctac 900
 cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
 tgcaagggtg ccaacaaggg cctgccctcc agcatcgaaa agaccatctc caaggccaag 1020
 gccagcccc gcgagcccca ggtgtacacc ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080
 aaccagggtg ccctgacctg totggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
 tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctgtga ctctcggtg accgtggaca agtcccggtg gcaggaaggc 1260
 aacgtcttct cctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
 ctgtccctga gcctgggc 1338

<210> 82
 <211> 654
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 82
 gagatcgtgc tgacccagag ccagccacc ctgagcctga gccaggcga gcgcgccacc 60
 atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac accagcggca tcagcttcat gaactggtac 120
 cagcagaagc caggccaggc ccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180
 ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240
 cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300
 accttcggcc aaggctactaa gctggagatc aagcgtactg tggctgcacc atctgtcttc 360

atcttcccg c atctgatga gcaattgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 83

<211> 1338

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 83

gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctctgacgc caggcggtag cctgcgcctc 60
agctgcaccg ccagcggcctt caccttcagc gctagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180
agctccagcg tgaaggggcg cttcaccatc agccgcgaca acgcaaaaaa cagcctgtac 240
ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgcctgtg actactgcgc ccgccacagc 300
aaccctaaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccttgggtgac cgtgagcagc 360
gcctccacaa agggcccttc cgtgttcccc ctggccctt gctcccggtc cacctccgag 420
tctaccgcgc ctctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480
tggaactctg gcgccctgac ctccggcgtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 540
ggcctgtact cctgtctctc cgtcgtgacc gtgccctcct ctagcctggg caccaagacc 600
tacacctgta acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660
aagtaaggcc ctccctgccc cccctgccct gccctgaat ttctgggcgc accctccgtg 720
ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
tgcggtggtg tggacgtgtc ccaggaagat cccgaggtcc agtttaattg gtacgtggac 840
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacctac 900
cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
tgcaagggtgt ccaacaaggg cctgccctcc agcatcgaaa agaccatctc caaggccaag 1020
ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacacc ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080
aaccaggtgt cctgacctg tctgggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140

tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctgta ctctcggctg accgtggaca agtcccgggtg gcaggaaggc 1260
aacgtcttct cctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
ctgtccctga gcctgggc 1338

<210> 84
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi kháng thể

<400> 84
gagatcgtgc tgaccagag ccagccacc ctgagcctga gccaggcga gcgcgccacc 60
atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac accagcggca tcagcttcat gaactggtac 120
cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180
ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240
cgcttgagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300
accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aagcgtactg tggctgcacc atctgtcttc 360
atcttccgc catctgatga gcaattgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgtg 420
aataacttct atccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 85
<211> 1338
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi kháng thể

<400> 85
gaggtgatgc tggctgagag cggcggcggc ctctgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60
agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc aagagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180
agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaagaa cagcctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcg cgcgcacagc 300
 aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360
 gcctccacaa agggcccttc cgtgttcccc ctggccctt gctcccggtc cacctccgag 420
 tctaccgccg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagcccg gaccgtgtcc 480
 tggaactctg gcgcctgac ctccggcggtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 540
 ggctgtact ccctgtcttc cgtcgtgacc gtgccctcct ctagcctggg caccaagacc 600
 tacacctgta acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660
 aagtacggcc ctccctgccc ccctgcccct gccctgaat ttctgggagg accctccgtg 720
 ttctgtttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
 tgcgtggtgg tggacgtgtc ccaggaagat cccgaggtcc agtttaattg gtacgtggac 840
 ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag ccagagagg aacagttcaa ctccacctac 900
 cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
 tgcaagggtgt ccaacaaggg cctgccctcc agcatcgaaa agaccatctc caaggccaag 1020
 ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacacc ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080
 aaccagggtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
 tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctgtga ctctcggtg accgtggaca agtcccgggtg gcaggaaggc 1260
 aacgtcttct cctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
 ctgtccctga gcctgggc 1338

<210> 86

<211> 654

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 86

gagatcgtgc tgaccagag cccagccacc ctgagcctga gcccaggcga gcgcgccacc 60
 atgagctgcc ggcgcagcga gaacatcgac gtaagcggca tcagcttcat gaactggtac 120
 cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180
 ggcatcccag ccgccttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240
 cgcttgagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300

accttcggcc aaggtactaa gctggaaatc aagcgtactg tggctgcacc atctgtcttc 360
atcttcccg ccatctgatga gcaattgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggagg tggataacgc cctccaatcg 480
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540
agcacctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 87

<211> 1347

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 87

gaggtgatgc tggctgagag cggcggcggc ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60
agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc cgcagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180
agcgtcagcg tgaaggggcg ctccaccatc agcgcgcaca acgccaagaa cagcctgtac 240
ctgcaaatga acagcctgcg cgcgaggac accgcgctgt actactgcgc ccgccacagc 300
aactacaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctgggtgac cgtgagcagc 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagcaccct cctccaagag cacctctggg 420
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtc 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtccctc 540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg cgttgagccc 660
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgctggggga 720
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 780
gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 900
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgcgaggag 1080

atgaccaaga accaggttaag tttgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200
ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca cctggacaa gagcaggtgg 1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggt 1347

<210> 88
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi kháng thể

<400> 88
gagatcgtgc tgaccagag cccagccacc ctaagcctga gccagggcga gcgcgccacc 60
atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac cacagcggca tcagcttcat gaactggtac 120
cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180
ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240
cgcttgagc cagaggactt cgcgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300
accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aagcgtactg tggctgcacc atctgtcttc 360
atcttccgc catctgatga gcaattgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgtg 420
aataacttct atccagaga ggccaaagta cagtggaaagg tggataacgc cctccaatcg 480
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 89
<211> 1338
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi kháng thể

<400> 89
gaggtgatgc tggctgagag cggcggcggc ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60
agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc cgcagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180

agcgctcagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaagaa cagcctgtac 240
 ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300
 aactacaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360
 gcctccacaa agggcccttc cgtgttcccc ctggccctt gctcccggtc cacctccgag 420
 tctaccgccg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagcccggt gaccgtgtcc 480
 tggaactctg gcgccctgac ctccggcggtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 540
 ggctgtact ccctgtcctc cgtcgtgacc gtgccctcct ctagcctggg caccaagacc 600
 tacacctgta acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660
 aagtacggcc ctccctgccc ccctgcccct gccctgaat ttctgggcg accctccgtg 720
 ttctgtttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
 tgcgtggtgg tggacgtgtc ccaggaagat cccgaggtcc agtttaattg gtacgtggac 840
 ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacctac 900
 cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
 tgcaagggtgt ccaacaaggg cctgccctcc agcatcgaaa agaccatctc caaggccaag 1020
 gccagcccc gcgagcccc ggtgtacacc ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080
 aaccaggtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
 tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctctgta ctctgggctg accgtggaca agtcccgggtg gcaggaaggc 1260
 aacgtcttct cctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
 ctgtccctga gcctgggc 1338

<210> 90

<211> 654

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 90

gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctaagcctga gcccaggcga gcgcgccacc 60
 atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac cacagcggca tcagcttcat gaactggtac 120
 cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180
 ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240

cgcttgagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300
 accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aagcgtactg tggctgcacc atctgtcttc 360
 atcttccgc catctgatga gcaattgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420
 aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggagg tggataacgc cctccaatcg 480
 ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540
 agcacctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600
 acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 91
 <211> 255
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 91
 caggtcacc tgaaggagag cggcccaacc ctggtgaagc caaccagac cctgaccctg 60
 acctgcagct tcagcggctt ctccctgagc accagcgaca tgggcgtggg ctggattcgc 120
 caaccaccag gcaaggccct ggagtggctg gccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180
 tacaaccag ccctgaagag ccgcctgacc atcaccaagg acaccagcaa gaaccagggtg 240
 gtgctgacca tgacc 255

<210> 92
 <211> 255
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 92
 gacatccaga tgaccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60
 ttcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggtatca gcagaagcct 120
 ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180
 cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca 240
 gaggacttcg ccacc 255

<210> 93
 <211> 255

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 93

caggtgaccc tgggtggagag cggcggcggc gtcgtgcagc caggccgcag cctgagcctg 60
agctgcgctt tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tgggcgtggg ctgggtccgc 120
caaccaccag gcaagggcct ggagtgggtg gccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180
tacaaccag ccctgaagag ccgctttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg 240
tacctgcaaa tgaac 255

<210> 94

<211> 254

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 94

acatccagat gaccagagc cctagcttcc tgagcgccag cgtcggcgac cgcgtgacga 60
tcacctgcaa ggccagccag gacgtgagca ccgcgctgc ctggtatcag cagaagcctg 120
gcaaggcccc aaagctgctg atctacagcg ccagctaccg ctacaccggc gtgccagacc 180
gcttcagcgg cagcggcagc ggcaccgact tcacctgac catcagcagc ctgcaaccag 240
aggacttcgc cacc 254

<210> 95

<211> 255

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 95

caggtgaccc tgggtggagag cggcggcggc gtcgtgcagc caggccgcag cctgcgcctg 60
agctgcgctt tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tgggcgtggg ctggatccgc 120
caagccccag gcaagggcct ggagtgggtg gccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180
tacaaccag ccctgaagag ccgctttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg 240
tacctgcaaa tgaac 255

<210> 96
 <211> 255
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 96
 gacatcgtga tgaccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60
 atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggatatca gcagaagcct 120
 ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180
 cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca 240
 gaggacttcg ccacc 255

<210> 97
 <211> 255
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 97
 caggtgaccc tgggtggagag cggcggcggc gtctgtgcagc caggccgcag cctgcgcctg 60
 agctgcgctt tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tgggcgtggg ctggatccgc 120
 caagccccag gcaagggcct ggagtgggtg gccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180
 tacaaccag cctgaagag ccgctttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg 240
 tacctgcaaa tgaac 255

<210> 98
 <211> 255
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 98
 gacatccaga tgaccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgagc 60
 atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggatatca gcagaagcct 120
 ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180
 cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca 240
 gaggacttcg ccacc 255

<210> 99
 <211> 255
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miễn globulin miễn dịch

<400> 99
 caggtcaccc tgaaggagag cggcccaacc ctggtgaagc caaccagac cctgaccctg 60
 acctgcagct tcagcggctt ctccctgagc accagcgaca tgggcgtggg ctggattcgc 120
 caaccaccag gcaaggccct ggagtggctg gccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180
 tacaaccag cctgaagag cgcctgacc atcaccaagg acaccagcaa gaaccaggtg 240
 gtgctgacca tgacc 255

<210> 100
 <211> 255
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miễn globulin miễn dịch

<400> 100
 gacatccaga tgaccagag cctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgagc 60
 atcacctgca aggcagcca ggacgtgagc accgcgctcg cctggatatca gcagaagcct 120
 ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180
 cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca 240
 gaggacttcg ccgtg 255

<210> 101
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 101
 caggtcaccc tgaaggagag cggcccaacc ctggtgaagc caaccagac cctgaccctg 60
 acctgcagct tcagcggctt ctccctgagc accagcgaca tgggcgtggg ctggattcgc 120
 caaccaccag gcaaggccct ggagtggctg gccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180
 tacaaccag cctgaagag cgcctgacc atcaccaagg acaccagcaa gaaccaggtg 240

gtgctgacca tgaccaacat ggacccagtg gacaccgcca cctacttctg cgcccgcac 300
 gaggactacg gcgtgagcta ctacttcgac tactggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360
 agcagcgcct ccacaaaggg cccttcctgtg ttccccctgg ccccttgctc ccggtccacc 420
 tccgagtcta ccgccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtagacc 480
 gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtagaca ccttccctgc tgtgctgcag 540
 tcctccggcc tgtactccct gtccctccgtc gtgaccgtgc cctcctctag cctgggcacc 600
 aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaagggtga caagcgggtg 660
 gaatctaagt acggccctcc ctgccccccc tgcctgccc ctgaatttct gggcggaccc 720
 tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780
 gtgacctgcg tgggtggtgga cgtgtcccag gaagatcccg aggtccagtt taattggtac 840
 gtggacggcg tggaagtgca caacgccaaag accaagccca gagaggaaca gttcaactcc 900
 acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 960
 tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag 1020
 gccaaaggcc agccccgcga gcccaggtg tacacctgc ctccaagcca ggaagagatg 1080
 accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggct tctaccctc cgatatcgcc 1140
 gtggaatggg agtccaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc cctgtgtctg 1200
 gactccgacg gctccttctt cctgtactct cggtgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1260
 gaaggcaacg tcttctctctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaacca ctaccccag 1320
 aagtccctgt ccctgagcct gggc 1344

<210> 102

<211> 642

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 102

gacatccaga tgaccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgctgacc 60
 ttcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggatatca gcagaagcct 120
 ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180
 cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag cactacagca tcccactgac ctttggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccccca 360
tctgatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 103
<211> 1344
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi kháng thể

<400> 103
caggtgaccc tgggtggagag cggcggcggc gtcgtgcagc caggccgcag cctgagcctg 60
agctgcgctt tcagcggctt cagcctcagc accagcgcaca tgggcgtggg ctgggtccgc 120
caaccaccag gcaagggcct ggagtgggtg gccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180
tacaaccag ccctgaagag ccgctttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg 240
tacctgcaaa tgaacagcct gcgcgcgcag gacacggcca cctactactg cgcccgcatc 300
gaggactacg gcgtgagcta ctacttcgac tactggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360
agcagcgcct ccacaaaggg cccttcgcgtg ttccccctgg ccccttgctc ccggtccacc 420
tccgagtcta ccgcgcgtct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtagacc 480
gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtgcaca ccttccctgc tgtgctgcag 540
tcctccggcc tgtactccct gtctccgctc gtgaccgtgc cctcctctag cctgggcacc 600
aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagcgggtg 660
gaatctaagt acggccctcc ctgccccccc tgccctgcc ctgaatttct gggcggaccc 720
tcctgtttcc tgttcccccc aaagcccaag gacacctga tgatctcccg gacccccgaa 780
gtgacctgcg tgggtggtgga cgtgtcccag gaagatccc aggtccagtt taattggtac 840
gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccca gagaggaaca gttcaactcc 900
acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 960
tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag 1020
gccaagggcc agccccgcga gccccagggtg tacaccctgc ctccaagcca ggaagagatg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggct tctaccctc cgatatcgcc 1140
 gtggaatggg agtccaacgg ccagcccagag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200
 gactccgacg gctccttctt cctgtactct cggctgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1260
 gaaggcaacg tcttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag 1320
 aagtcctgt ccctgagcct gggc 1344

<210> 104
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 104
 gacatccaga tgaccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgctgacg 60
 atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggtatca gcagaagcct 120
 ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180
 cgcttcagcg gcagcggcag cggcacccgac ttcacctga ccatcagcag cctgcaacca 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag cactacagca tccactgac ctttggcgcc 300
 ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcacccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
 tctgatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttttat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggctg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 105
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 105
 caggtgaccc tgggtggagag cggcggcgcc gtcgtgcagc caggccgag cctgcgcctg 60
 agctgcgctt tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tgggcgtggg ctggatccgc 120
 caagccccag gcaagggcct ggagtgggtg gccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180

tacaacccag ccctgaagag ccgctttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg	240
tacctgcaaa tgaacagcct gcgcgccgag gacaccgcca cctacttctg cgcgcgcac	300
gaggactacg gcgtgagcta ctacttcgac tactggggcc agggcaccac cgtgaccgtg	360
agcagcgcct ccacaaaggg cccttcctgtg ttccccctgg ccccttgctc ccggtccacc	420
tccgagtcta ccgccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtagacc	480
gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtagaca ccttcctgctg tgtgctgcag	540
tcttcgggcc tgtactccct gtcttcctgc gtgaccgtgc cctcctctag cctgggcacc	600
aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagcgggtg	660
gaatctaagt acggccctcc ctgccccccc tgccctgccc ctgaatttct gggcgggacc	720
tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa	780
gtgacctgcg tgggtggtgga cgtgtcccag gaagatcccg aggtccagtt taattggtac	840
gtggacggcg tggaagtgca caacgccaaag accaagccca gagaggaaca gttcaactcc	900
acctaccggg tgggtgtcctg gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag	960
tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag	1020
gccaaaggcc agccccgcga gcccagggtg tacaccctgc ctccaagcca ggaagagatg	1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggct tctaccctc cgatatcgcc	1140
gtggaatggg agtccaacgg ccagcccagag aacaactaca agaccacccc cctgtgtctg	1200
gactccgacg gctccttctt cctgtactct cggtgaccg tggacaagtc ccggtggcag	1260
gaaggcaacg tcttctctctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctaccccag	1320
aagtccctgt ccctgagcct gggc	1344

<210> 106

<211> 642

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 106

gacatcgtag tgacccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgctgacc	60
atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggatatca gcagaagcct	120
ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac	180
cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca	240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag cactacagca tcccactgac ctttggccag 300
 ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc 360
 tctgatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 107

<211> 1344

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 107

caggtgacct tgggtggagag cggcggcggc gtcgtgcagc caggccgcag cctgcgcctg 60
 agctgcgctt tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tgggcgtggg ctggatccgc 120
 caagccccag gcaagggcct ggagtgggtg gccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180
 tacaaccag cctgaagag ccgctttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg 240
 tacctgcaaa tgaacagcct gcgcgcgcag gacaccgcg tgtacttctg cgcccgcatc 300
 gaggactacg gcgtgagcta ctacttcgac tactggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360
 agcagcgcct ccacaaaggg cccttcgcgtg tccccctgg ccccttgctc ccggtccacc 420
 tccgagtcta ccgcgcctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtagacc 480
 gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtagaca ccttccctgc tgtgctgcag 540
 tcttcgggc tgtactccct gtcttcgctc gtgaccgtgc cctcctctag cctgggcacc 600
 aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaagggtga caagcgggtg 660
 gaatctaagt acggccctcc ctgccccccc tgccctgcc ctgaatttct gggcggaccc 720
 tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780
 gtgacctgcg tgggtggtgga cgtgtcccag gaagatcccc aggtccagtt taattggtac 840
 gtggacggcg tggaagtgca caacgccaa accaagccca gagaggaaca gttcaactcc 900
 acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 960
 tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag 1020

gccaagggcc agccccgcga gccccaggtg tacaccctgc ctccaagcca ggaagagatg 1080
 accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggct tctaccctc cgatatcgcc 1140
 gtggaatggg agtccaacgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200
 gactccgacg gctccttctt cctgtactct cggctgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1260
 gaaggcaacg tcttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag 1320
 aagtcctgt ccctgagcct gggc 1344

<210> 108
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 108
 gacatccaga tgaccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgctgagc 60
 atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggatatca gcagaagcct 120
 ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180
 cgcttcagcg gcagcggcag cggcacccgac ttcacctga ccacagcag cctgcaacca 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag cactacagca tccactgac ctttggccag 300
 ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcacccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
 tctgatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccacagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 109
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi kháng thể

<400> 109
 caggtcaccc tgaaggagag cggcccaacc ctggtgaagc caaccagac cctgaccctg 60
 acctgcagct tcagcggctt ctccctgagc accagcgaca tgggcgtggg ctggattcgc 120

caaccaccag gcaaggccct ggagtggctg gcccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180
 tacaaccag ccctgaagag ccgcctgacc atcaccaagg acaccagcaa gaaccagggtg 240
 gtgctgacca tgaccaacat ggaccagtg gacaccgcca cctacttctg cgcccgcatc 300
 gtggactacg gcgtgagcta ctacttcgac tactggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360
 agcagcgcct ccacaaagg cccttcctg ttccccctgg ccccttgctc ccggtccacc 420
 tccgagtcta ccgccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtagacc 480
 gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtagaca ccttcctgctc tgtgctgcag 540
 tcctccggcc tgtactccct gtctccgctc gtgaccgtgc cctcctctag cctgggcacc 600
 aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaagggtgga caagcgggtg 660
 gaatctaagt acggccctcc ctgccccccc tgcctgccc ctgaatttct gggcggaccc 720
 tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780
 gtgacctgcg tgggtggtgga cgtgtcccag gaagatcccg aggtccagtt taattggtac 840
 gtggacggcg tggaagtgca caacgccaa accaagccca gagaggaaca gttcaactcc 900
 acctaccggg tgggtgtcgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 960
 tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg cctccagca tcgaaaagac catctccaag 1020
 gccaaaggcc agccccgca gccccagggtg tacacctgct ctccaagcca ggaagagatg 1080
 accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggtt tctaccctc cgatatcgcc 1140
 gtggaatggg agtccaacgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc cctgtgctg 1200
 gactccgacg gctccttctt cctgtactct cggtgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1260
 gaaggcaacg tcttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag 1320
 aagtcctgt cctgagcct gggc 1344

<210> 110

<211> 642

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi kháng thể

<400> 110

gacatccaga tgaccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgctgagc 60

atcacctgca aggcagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcacgcac ttcacctga ccatcagcag cctgcaacca 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag cactacagca tcccactgac ctttggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga 360
tctgatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 111
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự epitop

<400> 111

Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr
1 5

<210> 112
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự epitop

<400> 112

Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala
1 5 10

<210> 113
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 113

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Asn Ser
20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Arg Leu Thr Ile His
65 70 75 80

Pro Leu Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 114

<211> 120

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 114

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Arg Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu His Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu His Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Ser Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 115
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự epitop

<400> 115

Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu
 1 5 10

<210> 116
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự epitop

<400> 116

Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe
 1 5 10 15

<210> 117
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Miền globulin miễn dịch

<400> 117

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 118

<211> 122

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Miền globulin miễn dịch

<400> 118

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Met Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120