



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

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



1-0048483

(51)^{2020.01} A61K 45/06; C07K 16/28; A61K 47/68 (13) B

-
- (21) 1-2021-00784 (22) 19/07/2019
(86) PCT/US2019/042545 19/07/2019 (87) WO 2020/018879 23/01/2020
(30) 62/701,065 20/07/2018 US; 62/844,958 08/05/2019 US
(45) 25/07/2025 448 (43) 25/08/2021 401A
(73) SURFACE ONCOLOGY, INC. (US)
50 Hampshire Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America
(72) PRINZ, Bianka (DE); BOLAND, Nadthakarn (US); SCHUTZ, Kevin (US);
BUKOWSKI, John (US); SYMONDS, Jennifer (US); MOHAN, James (US);
SICHEVA, Marisella Panduro (PE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

- (54) KHÁNG THỂ ĐƯỢC PHÂN LẬP HOẶC PHÂN GẮN KẾT KHÁNG NGUYÊN
CỦA NÓ MÀ GẮN KẾT VỚI CD112R VÀ ĐƯỢC PHÂN CHỨA KHÁNG THỂ
NÀY

(21) 1-2021-00784

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm kháng thể kháng CD112R, phiên bản biến đổi cho phù hợp với người hoặc phiên bản của người của kháng thể này và được phẩm chứa kháng thể này. Các kháng thể này hữu dụng trong điều trị bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Các kháng thể kháng CD112R được đề xuất, cũng như việc sử dụng chúng trong việc nâng cao, tăng và duy trì phản ứng miễn dịch chống khối u, điều trị bệnh ung thư và tăng cường sự tương tác của CD226 với CD112.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cả hai nhánh tự nhiên và thích nghi của hệ thống miễn dịch đều sử dụng các tế bào miễn dịch chuyên biệt cao để tuần tra cơ thể, tìm kiếm các dấu hiệu của bệnh ác tính. Khả năng miễn dịch tự nhiên mang lại tuyến phòng thủ đầu tiên và đáp ứng nhanh bằng cách sử dụng các cơ chế như hàng rào và peptit phá hủy không đặc hiệu và có trong tự nhiên. Tế bào diệt tự nhiên (NK-Natural killer) là một loại tế bào lympho là một phần của hệ thống miễn dịch tự nhiên, có thể nhận dạng và phá hủy các tế bào u và bị nhiễm virus bằng cách sử dụng các granzyme được lưu trữ trong tế bào chất của chúng.

Miễn dịch thích nghi phát triển theo thời gian để đáp ứng với kháng nguyên và mang lại khả năng miễn dịch lâu dài. Tế bào lympho gây độc tế bào (CTL-Cytotoxic lymphocyte), còn được gọi là tế bào T CD8⁺ là một phần của phản ứng miễn dịch thích nghi khi chúng nhận ra các kháng nguyên có nguồn gốc từ khối u và virus được trình diện bởi các tế bào trình diện kháng nguyên (APC-antigen presenting cell). CTL được hoạt hóa bằng tương tác với APC như là tế bào đuôi gai hoặc đại thực bào. APC trình diện các kháng nguyên khối u trong trường hợp các phân tử MHC kháng thụ thể tế bào T (TCR-T cell receptor) trên bề mặt tế bào T. Trong quá trình tương tác đồng loại này, APC cung cấp tín hiệu đồng kích thích, tín hiệu này dẫn đến sự hoạt hóa tế bào T, tăng sinh tế bào T, và giảm hoặc loại bỏ các tế bào biểu hiện kháng nguyên thông qua cơ chế gây độc tế bào.

Việc sử dụng liệu pháp miễn dịch kháng CD112R tạo cơ hội để tăng, nâng cao và duy trì các phản ứng miễn dịch. CD112R là thụ thể ức chế chủ yếu được biểu hiện bởi tế bào T và tế bào NK và cạnh tranh để gắn kết CD112 với thụ thể hoạt hóa CD226. Sự tương tác của CD112 với CD112R có ái lực cao hơn với CD226 và do đó điều chỉnh hiệu quả sự hoạt hóa tế bào qua trung gian CD226. Các kháng thể kháng CD112R ngăn chặn sự tương tác với CD112 làm giới hạn sự truyền tín hiệu ức chế xuôi dòng trực tiếp của CD112R

đồng thời thúc đẩy sự hoạt hóa tế bào miễn dịch lớn hơn bằng cách tăng tương tác của CD226 với CD112. Trong các nghiên cứu *in vitro*, kháng thể kháng CD112R đã được chứng minh là làm tăng sự tăng sinh, hoạt hóa và gây độc tế bào của các tế bào hiệu ứng miễn dịch.

Sự biểu hiện mARN CD112R được phát hiện trong một số mô ung thư và dựa trên phân tích dự đoán bằng cách sử dụng bộ dữ liệu TCGA (The Cancer Genome Atlas). Sự biểu hiện của nó mạnh nhất ở các khối u được làm giàu tế bào T và NK. Ngoài việc được biểu hiện trên các tế bào tủy, sự biểu hiện của phối tử CD112R, CD112, thường xuyên tăng lên trên các tế bào khối u có nguồn gốc tế bào khác nhau. Trong những trường hợp này, sự tham gia của CD112R vào các tế bào miễn dịch xâm nhập khối u có tiềm năng mạnh mẽ để điều hòa âm các phản ứng miễn dịch cục bộ trong vi môi trường khối u.

Việc điều trị bằng kháng thể kháng CD112R do đó tạo cơ hội để điều biến giảm quá trình truyền tín hiệu ức chế xảy ra một cách giả định khi các tế bào miễn dịch biểu hiện CD112R tham gia vào CD112 trên các tế bào khối u và/hoặc tế bào tủy trong vi môi trường khối u và có khả năng tăng cường, tăng và duy trì phản ứng miễn dịch chống khối u.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD112R được phân lập. Kháng thể kháng CD112R được phân lập như vậy gắn kết với CD112R người, trong đó kháng thể này chặn tương tác gắn kết giữa CD112 người và CD112R người và không chặn tương tác gắn kết giữa CD112 chuột và CD112R chuột, trong đó kháng thể này có thể tùy chọn là của người hoặc được biến đổi cho phù hợp với người hoàn toàn.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể được phân lập bao gồm:

(a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:5; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:6; hoặc

(a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:101; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:102; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:103; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:104; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:105; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:106; hoặc là

(a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:201; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:202; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:203; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:204; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:205; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:206; hoặc

(a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:301; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:302; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:303; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:304; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:305; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:306; hoặc

(a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:401; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:402; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:403; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:404; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:405; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:406; hoặc

(a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:501; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:502; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:503; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:504; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:505; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:506; hoặc

(a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:601; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:602; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:603; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:604; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:605; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:606; hoặc

(a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:701; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:702; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:703; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:704; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:705; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:706; hoặc là

(a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:801; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:802; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:803; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:804; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:805; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:806; hoặc là

(a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:901; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:902; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:903; (d)

LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:904; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:905; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:906; hoặc

(a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1001; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1002; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1003; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1004; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1005; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1006; hoặc

(a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2001; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2002; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2003; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2004; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2005; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2006; hoặc là

(a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3001; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3002; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3003; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3004; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3005; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3006; hoặc là

(a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4001; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4002; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4003; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4004; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4005; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4006.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL), trong đó:

VH tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:12 và VL tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:18; hoặc

VH tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:112 và VL tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:118; hoặc

5

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:2018; hoặc

VH tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:3012 và VL tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:3018; hoặc

VH tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:4012 và VL tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:4018.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm sáu CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, và LCDR3) như được mô tả trong đây và trình tự VH và/hoặc VL có ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% tương đồng với trình tự axit amin VH và/hoặc VL được mô tả trong đây. Theo một số phương án, trình tự VH và/hoặc VL không giống 100% với trình tự axit amin được mô tả trong đây. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm trình tự axit amin HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3 được mô tả trong đây và sự biến đổi trình tự trong trình tự VH và/hoặc VL nằm ngoài trình tự CDR. Theo các phương án như vậy, sự biến đổi trình tự của các trình tự VH và/hoặc VL nằm trong một hoặc nhiều vùng khung của VH và/hoặc VL.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm trình tự VH và/hoặc VL tương đồng ít nhất là 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin được mô tả trong đây. Theo một số phương án, trình tự VH và/hoặc VL không tương đồng 100% với axit amin được mô tả trong đây. Theo các phương án như vậy, sự biến đổi trình tự của trình tự VH và/hoặc VL nằm trong và/hoặc bên ngoài trình tự CDR, trừ khi có quy định khác.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL), trong đó:

VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:12 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:18; hoặc

VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:112 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:118; hoặc

VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:212 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:218; hoặc

VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:312 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:318; hoặc

VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:412 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:418; hoặc

VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:512 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:518; hoặc

VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:612 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:618; hoặc

VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:712 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:718; hoặc

VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:812 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:818; hoặc

VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:912 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:918; hoặc

VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1012 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1018; hoặc

VH bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO:2012 và VL bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO:2018; hoặc

VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3012 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3018; hoặc

VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4012 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4018.

Theo một số phương án, kháng thể kháng CD112R được đề xuất sẽ hoạt hóa tế bào NK. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD112R được đề xuất sẽ điều hòa tăng CD137 trên tế bào NK. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD112R hoạt hóa tế bào NK và/hoặc điều hòa tăng CD137 trên tế bào NK là kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể được mô tả trong Bảng Trình tự, như, ví dụ, kháng thể 32, 33, 34, 35, và 36. Theo một

số phương án, kháng thể kháng CD112R hoạt hóa tế bào NK và/hoặc điều chỉnh CD137 trên tế bào NK bao gồm sáu CDR của các kháng thể 32, 33, 34, 35, và 36 tương ứng (xem Bảng Trình tự).

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đơn dòng. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể được biến đổi cho phù hợp với người. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể được biến đổi cho phù hợp với người hoàn toàn. Theo một số phương án, kháng thể là mảnh kháng thể được chọn từ Fab, Fab', Fv, scFv hoặc (Fab')₂. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể có chiều dài đầy đủ. Theo một số phương án, kháng thể được phân lập bao gồm vùng Fc IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa kháng thể theo sáng chế được bộc lộ trong đây và chất mang được dụng.

Theo một số phương án, kháng thể làm tăng quá trình phân hủy tế bào NK, tăng sự hoạt hóa tế bào NK, tăng sự hoạt hóa tế bào NK trong khối u khi được trình diện kết hợp với kháng thể kháng TIGIT, ức chế sự phát triển của khối u *in vivo* và/hoặc ngăn chặn sự ghép thành khối u khi tái kích thích với khối u. Theo một số phương án như vậy, kháng thể bao gồm vùng cố định chuỗi nặng IgG1 của người và kháng thể này làm tăng quá trình phân hủy tế bào NK, tăng hoạt hóa tế bào NK, tăng hoạt hóa tế bào NK trong khối u khi được trình bày kết hợp với kháng thể kháng TIGIT, ức chế sự phát triển của khối u *in vivo*, và/hoặc ngăn chặn sự ghép khối u khi tái kích thích với khối u có liên quan đến kháng thể tương đồng khác bao gồm vùng cố định chuỗi nặng IgG của người có isotyp khác.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp nâng cao, tăng và/hoặc duy trì phản ứng miễn dịch chống khối u ở đối tượng bao gồm việc sử dụng kháng thể hoặc chế phẩm được mô tả trong đây cho đối tượng có khối u.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng bao gồm việc sử dụng kháng thể hoặc chế phẩm được mô tả trong đây cho đối tượng mắc bệnh ung thư. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư biểu mô, u lympho bào, u nguyên bào, sacôm hoặc bệnh bạch cầu. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư tế bào vảy, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư tuyến yên, ung thư thực quản, u tế bào hình sao, sacôm mô mềm, ung thư phổi tế bào không nhỏ (bao gồm ung thư phổi tế bào không nhỏ), ung thư biểu mô tuyến ở phổi, ung thư biểu mô vảy ở phổi, ung thư phúc mạc, ung thư tế bào gan, ung thư đường tiêu hóa, ung thư tụy, u nguyên bào đệm,

ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư gan, ung thư bàng quang, u gan, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư ruột kết-trực tràng, ung thư biểu mô nội mạc hoặc tử cung, ung thư biểu mô tuyến nước bọt, ung thư thận, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư gan, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư âm hộ, ung thư tuyến giáp, ung thư biểu mô gan, ung thư não, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tinh hoàn, ung thư biểu mô ống mật, ung thư biểu mô túi mật, ung thư dạ dày, u hắc sắc tố, hoặc các loại ung thư đầu và cổ khác nhau (bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tăng cường tương tác giữa CD226 với CD112 ở đối tượng bao gồm việc sử dụng kháng thể hoặc chế phẩm được mô tả trong đây cho đối tượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tăng cường sự hoạt hóa tế bào T CD8 ở đối tượng bao gồm việc sử dụng kháng thể hoặc chế phẩm được mô tả trong đây cho đối tượng cần hoạt hóa tế bào T CD8.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tăng cường sản xuất interferon gamma của tế bào T CD8 ở đối tượng bao gồm sử dụng kháng thể hoặc chế phẩm được mô tả trong đây cho đối tượng cần sản xuất interferon gamma của tế bào T CD8.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tăng cường sự hoạt hóa tế bào NK ở đối tượng bao gồm sử dụng kháng thể hoặc chế phẩm được mô tả trong đây cho đối tượng cần hoạt hóa tế bào NK.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tăng cường độc tính tế bào qua trung gian tế bào NK ở đối tượng bao gồm việc sử dụng kháng thể hoặc chế phẩm được mô tả trong đây cho đối tượng cần tăng độc tính tế bào qua trung gian tế bào NK.

Theo một phương án, phương pháp mô tả trong đây còn bao gồm bước sử dụng liệu pháp thứ hai. Theo một số phương án, liệu pháp thứ hai là xạ trị, phẫu thuật hoặc sử dụng tác nhân thứ hai. Theo một số phương án, liệu pháp thứ hai là chất thứ hai. Theo một số phương án như vậy, chất thứ hai là chất đối kháng của PD-1, PD-L1, CTLA-4, Lag-3 hoặc TIM-3. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất đối kháng của TIGIT hoặc CD96. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất đối kháng của PVRL1, PVRL2, PVRL3, PVRL4, hoặc CD155. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất đối kháng của CD47, CD39, hoặc IL-27. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất chủ vận STING.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng kháng thể hoặc chế phẩm được mô tả trong đây để tăng cường, và/hoặc tăng và/hoặc duy trì miễn dịch chống khối u, và/hoặc điều trị bệnh ung thư, và/hoặc tăng cường tương tác của CD226 với CD112.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng kháng thể hoặc chế phẩm được mô tả trong đây trong việc điều chế được phẩm để tăng cường, và/hoặc tăng và/hoặc duy trì phản ứng miễn dịch chống khối u, và/hoặc điều trị bệnh ung thư, và/hoặc tăng cường tương tác của CD226 với CD112.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất axit nucleic mã hóa kháng thể được bộc lộ trong đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất tế bào chủ chứa axit nucleic mã hóa kháng thể được bộc lộ trong đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất kháng thể được bộc lộ trong đây bao gồm nuôi cấy tế bào chủ chứa axit nucleic mã hóa cho kháng thể được bộc lộ trong đây, tế bào chủ này được nuôi cấy trong các điều kiện trong đó kháng thể được biểu hiện. Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước tinh chế kháng thể.

Các phương án ví dụ của sáng chế bao gồm:

Phương án 1. Kháng thể được phân lập kháng CD112R gắn kết với CD112R người, trong đó kháng thể này chặn tương tác gắn kết giữa CD112 người và CD112R người và không chặn tương tác gắn kết giữa CD112 chuột và CD112R chuột, trong đó kháng thể này tùy chọn là của người hoàn toàn hoặc được biến đổi cho phù hợp với người.

Phương án 2. Kháng thể được phân lập theo phương án 1, trong đó kháng thể được phân lập này bao gồm:

- i) (a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:701; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:702; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:703; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:704; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:705; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:706; hoặc

- ii) (a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1001; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1002; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1003; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1004; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1005; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1006; hoặc
- iii) (a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2001; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2002; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2003; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2004; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2005; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2006; hoặc
- iv) (a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3001; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3002; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3003; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3004; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3005; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3006; hoặc
- v) (a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4001; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4002; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4003; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4004; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4005; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4006; hoặc
- vi) (a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1001 với 1, 2 hoặc 3 thay đổi axit amin thành vị trí 4, 5 và/hoặc 6 của SEQ ID NO:1001; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1002 với 1, 2, 3, 4 hoặc 5 thay đổi axit amin thành vị trí 1, 3, 5, 6 và/hoặc 8 của SEQ ID NO:1002; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1003; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1004; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1005; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1006.

Phương án 3. Kháng thể được phân lập theo phương án 1 hoặc 2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL), trong đó:

- i) V_H tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:712 và VL tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:718; hoặc
- ii) V_H tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:1012 và VL tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:1018; hoặc
- iii) V_H tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:2012 và VL tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:2018; hoặc
- iv) V_H tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:3012 và VL tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:3018; hoặc
- v) V_H tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:4012 và VL tương đồng ít nhất 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với trình tự axit amin SEQ ID NO:4018,

tùy chọn ý với điều kiện là nếu có trình tự biến thể bất kỳ trong CDR, trình tự biến thể như vậy nằm trong HCDR1 hoặc HCDR2 có không quá 3 thay đổi axit amin, như không quá 2 thay đổi axit amin ở vị trí 4, 5 và/hoặc 6 của HCDR1 và không quá 5 thay đổi axit amin, như không quá 2 thay đổi axit amin ở vị trí 1, 3, 5, 6 và/hoặc 8 của HCDR2, tùy chọn trong đó biến thể không nằm trong HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3.

Phương án 4. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-3, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (V_H) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (V_L), trong đó:

- i) VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:712 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:718; hoặc
- ii) VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1012 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1018; hoặc
- iii) VH bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO:2012 và VL bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO:2018; hoặc
- iv) VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3012 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3018; hoặc
- v) VH bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4012 và VL bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4018.

Phương án 5. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này là kháng thể đơn dòng.

Phương án 6. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này là kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc là mảnh kháng thể, tùy chọn là Fab, Fab', Fv, scFv hoặc (Fab')₂.

Phương án 7. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-5, trong đó kháng thể này bao gồm vùng Fc IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4, trong đó kháng thể tùy chọn bao gồm vùng cố định chuỗi nặng IgG1 của người, vùng cố định chuỗi nặng IgG4 của người, hoặc vùng cố định chuỗi nặng IgG4 đột biến của người, trong đó vùng cố định chuỗi nặng IgG4 đột biến của người tùy chọn bao gồm đột biến được chọn từ đột biến thể ở Ser228, đột biến thể ở Leu235, đột biến thể ở Asn297, hoặc sự kết hợp của chúng, đánh số theo cách đánh số của EU hoặc đột biến thể S228P và đột biến thể L235E, đánh số theo cách đánh số của EU.

Phương án 8. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-7, trong đó kháng thể này

- i) làm tăng sự phân hủy tế bào NK; và/hoặc
- ii) tăng sự hoạt hóa tế bào NK; và/hoặc
- iii) tăng hoạt hóa các tế bào NK trong khối u khi được trình diện kết hợp với kháng thể kháng TIGIT; và/hoặc

iv) ức chế sự phát triển của khối u *in vivo*; và/hoặc

v) ngăn chặn sự ghép u khi kích thích lại với khối u, tùy chọn trong đó kháng thể là IgG1 hoặc IgG4.

Phương án 9. Dược phẩm bao gồm kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-8 và chất mang dược dụng, trong đó dược phẩm này tùy chọn bao gồm chất cố định opsonin, chất làm tan tế bào T điều hòa, hóa trị liệu, và/hoặc chất đối kháng của PD-1, PD- L1, CTLA-4, Lag-3 hoặc TIM-3.

Phương án 10. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-8 hoặc dược phẩm theo phương án 9 để sử dụng trong việc tăng cường, tăng và/hoặc duy trì phản ứng miễn dịch chống khối u ở đối tượng, tùy chọn trong đó sự hoạt hóa tế bào T CD8 được tăng cường hoặc sự sản sinh interferon gamma tế bào T CD8 được tăng cường ở đối tượng này, hoặc tùy chọn trong đó sự hoạt hóa tế bào NK được tăng cường ở đối tượng này hoặc độc tính tế bào qua trung gian tế bào NK được tăng cường ở đối tượng này, hoặc tùy chọn trong đó tương tác của CD226 với CD112 được tăng cường ở đối tượng.

Phương án 11. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-8 hoặc dược phẩm theo phương án 9 để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, trong đó bệnh ung thư tùy chọn là bệnh ung thư biểu mô, u lympho, u nguyên bào, sarcoma hoặc bệnh bạch cầu, hoặc trong đó bệnh ung thư tùy chọn là bệnh ung thư tế bào vảy, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư tuyến yên, ung thư thực quản, u tế bào hình sao, sarcoma mô mềm, ung thư phổi tế bào không nhỏ (bao gồm ung thư phổi tế bào không nhỏ là tế bào vảy), ung thư biểu mô tuyến ở phổi, ung thư biểu mô vảy ở phổi, ung thư phúc mạc, ung thư tế bào gan, ung thư đường tiêu hóa, ung thư tụy, u nguyên bào đệm, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư gan, ung thư bàng quang, u gan, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư ruột kết-trực tràng, ung thư biểu mô nội mạc hoặc tử cung, ung thư biểu mô tuyến nước bọt, ung thư thận, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư gan, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư âm hộ, ung thư tuyến giáp, ung thư biểu mô gan, ung thư não, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tinh hoàn, ung thư biểu mô ống mật, ung thư biểu mô túi mật, ung thư dạ dày, u hắc sắc tố, hoặc các loại ung thư đầu và cổ khác nhau (bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ).

Phương án 12. Kháng thể được phân lập hoặc được phẩm để sử dụng theo phương án 10 hoặc 11, trong đó việc sử dụng này còn bao gồm sử dụng liệu pháp thứ hai, trong đó liệu pháp thứ hai có thể tùy chọn là xạ trị, phẫu thuật hoặc sử dụng tác nhân thứ hai, trong đó tác nhân thứ hai tùy chọn là chất đối kháng của PD-1, PD-L1, CTLA-4, Lag-3 hoặc TIM-3, hoặc chất đối kháng của TIGIT hoặc CD96, hoặc chất đối kháng của PVRL1, PVRL2, PVRL3, PVRL4 và CD155, hoặc là chất đối kháng của CD47, hoặc là chất đối kháng của CD39, hoặc là chất đối kháng của IL-27, hoặc là chất chủ vận STING, trong đó tác nhân thứ hai tùy chọn có thể là kháng thể đối kháng.

Phương án 13. Axit nucleic mã hóa kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-8.

Phương án 14. Tế bào chủ chứa axit nucleic theo phương án 13.

Phương án 15. Phương pháp sản xuất kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-8 bao gồm nuôi cấy tế bào chủ theo phương án 14 trong các điều kiện trong đó kháng thể được biểu hiện, tùy chọn còn bao gồm bước tinh chế kháng thể.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1 mô tả khả năng của kháng thể kháng CD112R, so với kháng thể đối chứng isotyp IgG1, để gắn kết với tế bào Jurkat được thao tác di truyền để biểu hiện quá mức CD112R người. Cường độ gắn kết được đánh giá bằng mật độ huỳnh quang trung bình hình học (gMFI-geometric mean fluorescent intensity) của kháng thể nhãn Alexa Fluor® 647.

FIG.2A-2B mô tả khả năng của kháng thể kháng CD112R, so với kháng thể đối chứng isotyp IgG1, để chặn sự tương tác của CD112R với CD112 trên tế bào Jurkat được thao tác di truyền để biểu hiện quá mức CD112R người. Trong FIG.2A, các tế bào được ủ trước với kháng thể đối chứng isotyp IgG1 hoặc kháng thể kháng CD112R. Sau khi rửa, các tế bào được nhuộm đồng thời với CD112 người được gắn nhãn tại his được biotin hóa và Streptavidin-PE. Khả năng của các kháng thể kháng CD112R để ngăn chặn sự gắn kết của CD112 với CD112R được đánh giá bằng mật độ huỳnh quang trung bình hình học (gMFI) của nhãn PE và được thể hiện là phần trăm ức chế. Phần trăm ức chế được tính là $[100 - ((\text{MFI mẫu thử nghiệm} / \text{MFI tối đa}) * 100\%)]$. FIG.2B thể hiện phần trăm ức chế được

đo bằng ELISA của tương tác giữa CD112R người và CD112 bởi kháng thể kháng CD112R được mô tả trong đây.

FIG.3 thể hiện khả năng gây độc tế bào qua trung gian tế bào NK ở người đối với tế bào REH (dòng tế bào bạch cầu ở người) tăng khi có mặt kháng thể kháng CD112R so với kháng thể isotyp IgG1. Tế bào NK đã hoạt hóa và tế bào REH được gắn nhãn cellTrace tím được nuôi cấy đồng thời trong bốn giờ. Sau khi nuôi cấy đồng thời, khả năng sống của tế bào REH được đánh giá bằng phép nhuộm với 7-AAD. Độc tính tế bào (phần trăm so với isotyp) được tính là ((phần trăm chết của thử nghiệm trừ phần trăm chết của isotyp) chia cho phần trăm chết của isotyp) x 100.

FIG. 4 thể hiện sự hoạt hóa do kháng nguyên tăng cường của tế bào T CD8+, được đo bằng mức tiết IFN γ , khi có mặt kháng thể kháng CD112R, so với kháng thể đối chứng isotyp IgG1. Tế bào Colo205 được tạo xung với peptit pp65 và được nuôi cấy đồng thời với tế bào T đặc hiệu CMV của người với sự có mặt của kháng thể kháng CD112R hoặc isotyp IgG1 đối chứng. Nồng độ IFN γ trong phần nổi của tế bào nuôi cấy được đo bằng Luminex. Tế bào T CD8⁺ được xử lý với kháng thể kháng CD112R số 2 và 5 dẫn đến mức tiết IFN γ cao hơn so với quan sát được với isotyp đối chứng.

FIG.5 là biểu đồ mô tả sự kết hợp giữa kháng thể kháng CD112R chuột và kháng thể kháng TIGIT của chuột có hiệu quả điều trị trong mô hình khối u CT-26 đồng loài của chuột. Các con chuột mang khối u được chia nhóm ngẫu nhiên thành bốn nhóm và được điều trị hai lần mỗi tuần trong hai tuần, bằng cách tiêm IP, với 1) kháng thể đối chứng isotyp; 2) kháng thể kháng TIGIT; 3) kháng thể kháng CD112R; hoặc 4) kháng thể kháng TIGIT kết hợp với kháng thể kháng CD112R. Thể tích khối u trung bình của mỗi nhóm điều trị được mô tả dưới dạng hàm số của thời gian. Kết quả chứng minh rằng sự kết hợp giữa kháng CD112R với kháng TIGIT có hiệu quả làm giảm sự phát triển của khối u so với động vật được điều trị bằng isotyp trong khi các liệu pháp đơn kháng CD112R hoặc kháng TIGIT không có tác dụng hoặc chỉ có tác dụng khiêm tốn trong việc giảm sự phát triển của khối u.

FIG.6 là biểu đồ mô tả mức biểu hiện tăng của CD112R trong PBMC sau khi hoạt hóa kháng CD3. PBMC của người được kích thích *in vitro* với kháng thể kháng CD3 và mức biểu hiện CD112R được đánh giá bằng phương pháp đếm tế bào dòng. Định lượng mức gắn kết kháng thể CD112R được đánh giá bằng mật độ huỳnh quang trung bình hình

học (gMFI) của kháng thể gắn nhãn Alexa Fluor® 647 cho loại tế bào được chỉ định. CD112R được mô tả là số lần thay đổi so với đối chứng âm (FON, (gMFI của CD112R chia cho gMFI của isotyp)).

FIG.7 cho thấy mức phân hủy tăng do tế bào NK để đáp ứng với các tế bào khối u trong sự có mặt của các kháng thể CD112R với isotyp IgG1. Tế bào NK của người và tế bào Raji.CD112 được nuôi cấy đồng thời trong bốn giờ với kháng thể CD107a PE trong sự có mặt của kháng thể CD112R. Sau khi nuôi cấy đồng thời, mức phân hủy tế bào NK được xác định bằng tần số tế bào NK dương tính với CD107a.

FIG.8A-8D thể hiện mức hoạt hóa tế bào NK tăng trong sự có mặt của kháng thể CD112R với isotyp IgG1. PBMC của người từ 2 người cho khác nhau và tế bào K562 được nuôi cấy đồng thời trong 16 giờ trong sự có mặt của kháng thể CD112R. Sau khi nuôi cấy đồng thời, mức hoạt hóa tế bào NK được xác định bằng tần số tế bào NK dương tính với CD137. Kết quả của người cho số 1 và người cho số 2 trong hai thử nghiệm độc lập được thể hiện lần lượt trong các FIG.8A-8D.

FIG.9 thể hiện sự ức chế sự phát triển khối u ở chuột được điều trị bằng kháng thể kháng CD112R. Hình vẽ này tóm tắt 3 thí nghiệm, N = 44-45 cho mỗi nhóm. Phân tích thống kê được thực hiện bằng kiểm định Mann-Whitney vào ngày 24 sau cấy ghép.

FIG.10A-10B thể hiện việc điều trị bằng kháng thể kháng CD112R làm tăng tỷ lệ sống sót chung của chuột được cấy khối u CT-26 và bảo vệ chuột khỏi sự kích thích lại khối u. FIG.10A thể hiện tần suất sống sót của các con chuột sau khi kích thích khối u nguyên phát với việc điều trị bằng kháng CD112R. Các con chuột sống sót không có khối u có thể sờ thấy sau ngày thứ 50 kể từ ngày cấy và được coi là những con chuột đáp ứng hoàn toàn. FIG.10B thể hiện sự ức chế phát triển khối u ở các con chuột sống sót khi kích thích lại khối u so với các con chuột đối chứng thuần khiết (*naïve*: chưa tham gia thử nghiệm bất kỳ trước đó hoặc chưa từng tiếp xúc với dược chất nghiên cứu trước đó). Phân tích thống kê được thực hiện bởi thử nghiệm Mantel-Cox ở ngày thứ 50 sau cấy ghép (Fig.10A) và bằng thử nghiệm Mann-Whitney ở ngày thứ 15 sau cấy ghép (Fig.10B).

FIG.11 cho thấy hiệu quả *in vivo* của sự ngăn chặn CD112R trong mô hình khối u chuột CT26 phụ thuộc vào tế bào NK và tế bào T CD8. Fig này cho thấy sự ức chế phát triển khối u của những con chuột được điều trị bằng kháng CD112R đồng thời làm tiêu tế bào NK hoặc tế bào T CD8.

FIG.12A-12B thể hiện mức biểu hiện của CD69 (FIG.12A) và Granzyme B (FIG.12B) trên các tế bào NK trong khối u trong mô hình khối u CT-26 sau khi điều trị bằng kháng thể kháng CD112R.

FIG.13A-13F thể hiện các phép đo thể tích khối u trung bình (FIG.13A) và riêng lẻ (FIG.13B-E) dưới dạng hàm thời gian trong mô hình khối u CT-26 sau khi sử dụng kháng thể kháng CD112R riêng lẻ và kết hợp với kháng thể kháng PD1. FIG.13F thể hiện tỷ lệ sống sót không có khối u tổng thể vào ngày thứ 50 sau khi cấy ghép như một phần của cá thể sống sót không có khối u trên mỗi nhóm.

FIG.14A-14F thể hiện sự sắp thẳng hàng của trình tự CDR của các kháng thể được mô tả trong đây. FIG.14A-14C thể hiện trình tự CDR của vùng biến đổi chuỗi nặng, và FIG.14D-14F thể hiện trình tự CDR của vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Trong mỗi FIG.14A-14F, cột đầu tiên thể hiện HCDR1 (FIG.14A), HCDR2 (FIG.14B) và HCDR3 (FIG.14C), LCDR1 (FIG.14D), LCDR2 (FIG.14E) và LCDR3 (FIG.14F), trong đó số dòng kháng thể được cung cấp trước H1 (đối với HCDR1), H2 (đối với HCDR2), H3 (đối với HCDR3), L1 (đối với LCDR1), L2 (đối với LCDR2) và L3 (đối với LCDR3). Cột thứ hai thể hiện trình tự, cột thứ ba thể hiện số lượng axit amin trong trình tự, và cột cuối cùng thể hiện phần trăm tương đồng của mỗi trình tự so với trình tự từ dòng kháng thể mẹ 32. Các dòng thành viên trong họ 32, 33, 34, 35 và 36 được in đậm.

FIG.15A-15H thể hiện sự gắn kết của trình tự vùng khung của các kháng thể được mô tả trong đây. FIG.15A-15D thể hiện trình tự vùng khung của vùng biến đổi chuỗi nặng, và FIG.15E-15H thể hiện trình tự vùng khung của vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Trong mỗi FIG.15A-15F, cột đầu tiên thể hiện chuỗi nặng FR1 (FIG.15A), FR2 (FIG.15B), FR3 (FIG.15C), FR4 (FIG.15D) và chuỗi nhẹ FR1 (FIG.15E), FR2 (FIG.15F), và FR3 (FIG.15G) và FR4 (FIG.15H), trong đó số dòng kháng thể được cung cấp trước VH (đối với HFR1, HFR3, HFR3 và HFR4) và VL (đối với LFR1, LFR2, LFR3 và LFR4). Cột thứ hai thể hiện trình tự, và cột cuối cùng thể hiện phần trăm tương đồng của mỗi trình tự so với trình tự từ dòng kháng thể mẹ 32. Các dòng thành viên trong họ 32, 33, 34, 35 và 36 được in đậm.

FIG.16A-16B thể hiện sự sắp thẳng hàng của trình tự vùng biến đổi của các kháng thể được mô tả trong đây. FIG.16A thể hiện trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng, và FIG.16B thể hiện trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Mỗi trình tự được gắn nhãn với số dòng tương

ứng của nó. Phần trăm tương đồng của mỗi trình tự so với trình tự từ dòng kháng thể 32 được hiển thị. Các dòng thành viên trong họ 32, 33, 34, 35 và 36 được in đậm.

FIG.17 thể hiện mức độ gắn kết của kháng thể kháng CD112R được mô tả trong đây và các kháng thể kháng CD112R bổ sung (kháng thể A, B và C gắn kết CD112R người) với các tế bào biểu hiện CD112R chuột.

FIG.18 thể hiện mức độ gắn kết của kháng thể kháng CD112R được mô tả trong đây và các kháng thể kháng CD112R bổ sung (kháng thể A, B và C gắn kết CD112R người) với CD112R tan được của chuột.

FIG.19 thể hiện phần trăm ức chế của sự tương tác giữa CD11R của chuột và CD112 chuột bởi các kháng thể kháng CD112R được mô tả trong đây và các kháng thể kháng CD112R bổ sung (kháng thể A, B và C gắn kết CD112R người).

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Định nghĩa

Trong đơn sáng chế này, việc sử dụng từ “hoặc” có nghĩa là “và/hoặc” trừ khi có quy định khác. Trong trường hợp yêu cầu bảo hộ đa phụ thuộc, việc sử dụng “hoặc” để chỉ nhiều hơn một yêu cầu bảo hộ độc lập hoặc phụ thuộc trước đó trong phương án thay thế. Các thuật ngữ “bao gồm”, “gồm có”, và “có” có thể được sử dụng thay thế cho nhau trong đây.

Các thuật ngữ “CD112R”, “chứa vùng globulin miễn dịch liên quan PVR”, “thụ thể CD112”, “protein chứa vùng chức năng globulin miễn dịch liên quan đến thụ thể poliovirut”, “chứa vùng chức năng globulin miễn dịch liên quan đến thụ thể poliovirut”, “thụ thể Nectin-2”, “C7orf15”, và “protein xuyên màng PVRIG” tất cả được sử dụng thay thế cho nhau và dùng để chỉ CD112R tự nhiên của con người, trừ khi có quy định cụ thể khác (ví dụ: CD112R chuột, CD112R khi đuôi dài, v.v.). Thuật ngữ này bao gồm CD112R chiều dài đầy đủ, chưa được xử lý cũng như dạng bất kỳ của CD112R là kết quả của quá trình xử lý trong tế bào. Thuật ngữ này bao gồm các biến thể có trong tự nhiên của CD112R người, ví dụ: biến thể nối hoặc biến thể alen. ID bên ngoài cho gen CD112R bao gồm gen Entrez: 79037, Ensembl: ENSG00000213413, OMIM: 617012 và UniProtKB: Q6DKI7.

"Ái lực" để chỉ độ bền của tổng tất cả các tương tác không cộng hóa trị giữa vị trí gắn kết đơn của một phân tử (ví dụ, kháng thể) và đối tác gắn kết của nó (ví dụ, kháng

nguyên). Trừ khi có chỉ dẫn khác, như được sử dụng trong đây, "ái lực gắn kết" chỉ ái lực gắn kết nội tại phản ánh sự tương tác 1:1 giữa các thành viên của cặp gắn kết (ví dụ, kháng thể và kháng nguyên). Ái lực của phân tử X với đối tác Y của nó thường có thể được thể hiện bằng hằng số phân ly (K_D). Ái lực có thể được đo bằng các phương pháp thông thường được biết đến trong lĩnh vực này, bao gồm các phương pháp được mô tả trong đây. Các phương án ví dụ và minh họa cụ thể để đo ái lực gắn kết được mô tả sau đây.

Kháng thể "thành thực ái lực" để chỉ một kháng thể có một hoặc nhiều thay đổi trong một hoặc nhiều vùng siêu biến đổi (HVR- hypervariable region), so với kháng thể gốc không có các thay đổi này, các thay đổi này tùy chọn dẫn đến sự cải thiện ái lực của kháng thể đối với kháng nguyên.

Thuật ngữ "kháng thể" trong đây được sử dụng theo nghĩa rộng nhất và bao gồm các cấu trúc kháng thể khác nhau, bao gồm nhưng không giới hạn ở kháng thể đơn dòng, kháng thể đa dòng, kháng thể đa đặc hiệu (ví dụ, kháng thể đặc hiệu kép), và mảnh kháng thể miễn là chúng biểu hiện hoạt tính gắn kết kháng nguyên mong muốn.

"Mảnh kháng thể" dùng để chỉ phân tử không phải là kháng thể nguyên vẹn mà bao gồm một phần của kháng thể nguyên vẹn gắn kết với kháng nguyên mà kháng thể nguyên vẹn gắn kết với. Ví dụ về các mảnh kháng thể bao gồm nhưng không giới hạn ở Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; kháng thể kép; kháng thể tuyến tính; phân tử kháng thể sợi đơn (ví dụ, scFv); và kháng thể đa đặc hiệu tạo ra từ các mảnh kháng thể.

Thuật ngữ "chặn", trong ngữ cảnh tương tác giữa hai hoặc nhiều phân tử, được sử dụng trong đây để chỉ sự ức chế hoặc ngăn cản sự tương tác nói trên giữa hai hoặc nhiều phân tử, trong đó sự ức chế hoặc ngăn cản sự tương tác nói trên giữa hai hoặc nhiều hơn các phân tử này là hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn trong ít nhất một điều kiện. Sự ức chế "gần như hoàn toàn" là phần trăm ức chế khoảng 70 - 99,9% và sự ức chế "hoàn toàn" là 100%. Ví dụ, một phân tử được cho là "chặn" một tương tác giữa hai hoặc nhiều phân tử khác nếu nó ức chế hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn tương tác đó ở các nồng độ nhất định theo cách phụ thuộc vào liều.

Thuật ngữ "bệnh ung thư" được sử dụng trong đây để chỉ một nhóm tế bào thể hiện mức độ tăng sinh và phát triển cao bất thường. Bệnh ung thư có thể là lành tính (còn được gọi là khối u lành tính), tiền ác tính, hoặc ác tính. Tế bào ung thư có thể là tế bào ung thư rắn hoặc tế bào ung thư bạch cầu. Thuật ngữ "khối u" được sử dụng trong đây để chỉ một

tế bào hoặc các tế bào bao gồm ung thư. Thuật ngữ "sự phát triển của khối u" được sử dụng trong đây để chỉ sự tăng sinh hoặc phát triển của một tế bào hoặc các tế bào bao gồm ung thư dẫn đến sự gia tăng tương ứng về kích thước hoặc mức độ ung thư.

Thuật ngữ kháng thể “khảm” dùng để chỉ kháng thể trong đó một phần của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ có nguồn gốc từ một nguồn hoặc loài cụ thể, trong khi phần còn lại của chuỗi nặng và/hoặc nhẹ có nguồn gốc từ một nguồn hoặc loài khác.

“Nhóm” của kháng thể đề cập đến kiểu vùng chức năng cố định hoặc vùng cố định được sở hữu bởi chuỗi nặng của nó. Có năm nhóm kháng thể chính: IgA, IgD, IgE, IgG và IgM, và một số trong số này có thể được chia thành các phân lớp (isotyp), ví dụ: IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, và IgA₂. Các vùng chức năng cố định chuỗi nặng tương ứng với các nhóm globulin miễn dịch khác nhau lần lượt được gọi là α , δ , ϵ , γ , và μ .

Sử dụng “kết hợp với” một hoặc nhiều chất điều trị khác bao gồm sử dụng đồng thời (cùng lúc) và liên tiếp (tuần tự) theo thứ tự bất kỳ.

Thuật ngữ “tác nhân gây độc tế bào” như được sử dụng trong đây dùng để chỉ chất ức chế hoặc ngăn chặn chức năng tế bào và/hoặc gây chết hoặc phá hủy tế bào. Các tác nhân gây độc tế bào bao gồm nhưng không giới hạn ở các đồng vị phóng xạ (ví dụ: At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² và các đồng vị phóng xạ của Lu); được chất hoặc hóa chất trị liệu (ví dụ, methotrexat, adriamixin, alkaloit dừa cạn (vincristin, vinblastin, etoposide), doxorubicin, melphalan, mitomycin C, chlorambucil, daunorubicin hoặc các chất xen kẽ khác); chất ức chế sinh trưởng; enzym và mảnh của chúng như enzym phân giải nucleotit; kháng sinh; độc tố như độc tố phân tử nhỏ hoặc độc tố có hoạt tính enzym có nguồn gốc vi khuẩn, nấm, thực vật hoặc động vật, bao gồm mảnh và/hoặc biến thể của chúng; và chất chống ung thư hoặc chất chống u khác nhau được bộc lộ sau đây.

"Chức năng hiệu ứng" để chỉ các hoạt tính sinh học có liên quan đến vùng Fc của kháng thể, thay đổi theo isotyp kháng thể. Ví dụ về chức năng hiệu ứng kháng thể bao gồm: chức năng gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC) và gắn kết C1q; gắn kết kết thụ thể Fc; gây độc tế bào do tế bào phụ thuộc kháng thể gây ra (ADCC-Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity); quá trình thực bào; điều hòa giảm các thụ thể bề mặt tế bào (ví dụ, thụ thể tế bào B); và hoạt hóa tế bào B.

“Lượng có hiệu quả” của tác nhân, ví dụ, được phẩm, để chỉ lượng có hiệu quả, ở liều và trong khoảng thời gian cần thiết, để đạt được kết quả điều trị hoặc phòng bệnh mong muốn.

Thuật ngữ “vùng Fc” trong đây được sử dụng để xác định vùng tận cùng C của chuỗi nặng globulin miễn dịch có chứa ít nhất một phần của vùng cố định. Thuật ngữ này bao gồm vùng Fc trình tự tự nhiên và vùng Fc biến thể. Theo một số phương án, vùng Fc chuỗi nặng IgG của người kéo dài từ Cys226, hoặc từ Pro230, đến đầu tận cùng cacboxyl của chuỗi nặng. Tuy nhiên, lysin ở đầu C (Lys447) của vùng Fc có thể có hoặc có thể không có (việc đánh số trong đoạn này là theo hệ thống đánh số của EU, còn được gọi là chỉ số EU, như được mô tả trong Kabat và đồng tác giả, *Sequences of Protein of Immunological Interest*, Tái bản lần thứ 5, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991).

“Khung”, “vùng khung”, hoặc “FR” để chỉ gốc vùng chức năng biến đổi khác với các gốc vùng siêu biến đổi (HVR). FR của một vùng chức năng biến đổi thường bao gồm bốn vùng chức năng FR: FR1, FR2, FR3 và FR4. Theo đó, trình tự HVR và FR thường xuất hiện trong trình tự sau trong VH (hoặc VL): FR1-H1 (L1) -FR2-H2 (L2) -FR3-H3 (L3) -FR4.

Các thuật ngữ “kháng thể có chiều dài đầy đủ”, “kháng thể nguyên vẹn”, và “toàn bộ kháng thể” được sử dụng thay thế cho nhau trong đây để chỉ kháng thể có cấu trúc về cơ bản tương tự với cấu trúc kháng thể tự nhiên hoặc có chuỗi nặng chứa vùng Fc như được định nghĩa trong đây.

Các thuật ngữ "tế bào chủ", "dòng tế bào chủ", và "môi trường nuôi cấy tế bào chủ" được sử dụng hoán đổi cho nhau và chỉ các tế bào mà trong đó axit nucleic ngoại sinh được đưa vào, bao gồm cả thể hệ con của các tế bào đó. Các tế bào chủ chứa bao gồm "thể biến nạp" và "tế bào biến nạp", bao gồm tế bào biến nạp sơ bộ và các thể hệ con được tạo ra từ đó mà không quan tâm đến số lần biến nạp. Các thể hệ con có thể không hoàn toàn giống hệt nhau về hàm lượng axit nucleic so với tế bào mẹ, và có thể chứa các đột biến. Các thể hệ con đột biến có cùng chức năng hoặc hoạt tính sinh học như được sàng lọc trong tế bào được biến nạp ban đầu được bao gồm trong bản mô tả này.

“Kháng thể của người” là kháng thể có trình tự axit amin tương ứng với trình tự của kháng thể được sản xuất bởi người hoặc tế bào người hoặc có nguồn gốc từ nguồn không

phải của người sử dụng các nguồn kháng thể của người hoặc trình tự mã hóa kháng thể người khác. Định nghĩa về kháng thể người đặc biệt loại trừ kháng thể được làm tương thích với người chứa các gốc gắn kết kháng nguyên không phải của người.

"Vùng biến đổi" hoặc "vùng chức năng biến đổi" để chỉ vùng chức năng của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể mà có liên quan đến sự gắn kết kháng thể với kháng nguyên. Các vùng chức năng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ (VH và VL, tương ứng) của kháng thể tự nhiên thường có cấu trúc tương tự, với mỗi vùng chức năng bao gồm bốn vùng khung bảo tồn (FR-framework region) và ba vùng siêu biến đổi (HVR-hypervariable region). (Xem, ví dụ, Kindt và đồng tác giả *Kuby Immunology*, tái bản lần thứ 6, W.H. Freeman và Co., trang 91 (2007).) Vùng chức năng VH hoặc VL đơn có thể là đủ để tạo ra tính đặc hiệu gắn kết kháng nguyên. Hơn nữa, các kháng thể gắn kết với một kháng nguyên cụ thể có thể được phân tách bằng cách sử dụng vùng chức năng VH hoặc VL từ một kháng thể gắn kết với kháng nguyên này để sàng lọc thư viện các vùng chức năng VL hoặc VH bỏ thể tương ứng. Xem, ví dụ, Portolano và đồng tác giả, *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson và đồng tác giả, *Nature* 352:624-628 (1991).

Thuật ngữ "khung liên ứng của người" là khung mà có các gốc axit amin thường có nhất trong quá trình chọn lọc các trình tự khung VL hay VH của globulin miễn dịch người. Nói chung, việc chọn lọc các trình tự VL hay VH của globulin miễn dịch người là từ phân nhóm của các trình tự vùng chức năng biến đổi. Thông thường, phân nhóm các trình tự là phân nhóm như trong Kabat và đồng tác giả, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), tập 1-3. Theo một số phương án, đối với VL, phân nhóm là phân nhóm kappa I như trong Kabat và đồng tác giả, *supra*. Theo một số phương án, đối với VH, phân nhóm là phân nhóm III như trong Kabat và đồng tác giả, *supra*.

Thuật ngữ "vùng siêu biến đổi" hoặc "HVR" như được sử dụng trong đây để chỉ từng vùng của vùng chức năng biến đổi kháng thể mà siêu biến đổi trong trình tự ("vùng xác định bỏ thể" hoặc "CDR") và/hoặc hình thành vòng có cấu trúc xác định ("vùng siêu biến đổi") và/hoặc chứa các gốc tiếp xúc kháng nguyên ("tiếp xúc với kháng nguyên"). Nói chung, kháng thể bao gồm sáu HVR: ba trong VH (H1, H2, H3) và ba trong VL (L1, L2, L3).

“Thể liên hợp miễn dịch” là kháng thể được liên hợp với một hoặc nhiều phân tử dị hợp, bao gồm nhưng không giới hạn ở tác nhân gây độc tế bào.

“Cá thể” hoặc “đối tượng” là động vật có vú. Động vật có vú bao gồm, nhưng không giới hạn ở động vật đã được thuần hóa (ví dụ, bò, cừu, mèo, chó, và ngựa), động vật linh trưởng (ví dụ, người và động vật linh trưởng không phải người như khỉ), thỏ, và loài gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt và chuột cống). Theo một số phương án, cá thể là người.

Kháng thể "được phân lập" là kháng thể đã được phân tách ra khỏi thành phần của môi trường tự nhiên của nó. Theo một số phương án, kháng thể được tinh chế đến độ tinh khiết lớn hơn 95% hoặc 99% như được xác định bởi, ví dụ, phương pháp điện di (ví dụ, SDS-PAGE, tập trung đẳng điện (IEF), điện di mao quản) hoặc sắc ký (ví dụ, HPLC trao đổi ion hoặc pha đảo ngược). Để xem xét các phương pháp đánh giá độ tinh khiết của kháng thể, xem, ví dụ, Flatman và đồng tác giả, *J. Chromatogr. B* 848: 79-87 (2007).

Thuật ngữ “kháng thể đơn dòng” như được sử dụng trong đây được dùng để chỉ kháng thể thu được từ một nhóm kháng thể gần như đồng nhất, tức là, từng kháng thể chứa nhóm này là giống nhau và/hoặc gắn kết với cùng epitop, ngoại trừ kháng thể biến thể có thể, ví dụ, chứa đột biến có trong tự nhiên và/hoặc xuất hiện trong quá trình sản xuất chế phẩm kháng thể đơn dòng, như các biến thể thường có mặt với lượng nhỏ. Ngược lại với chế phẩm kháng thể đa dòng, thường bao gồm các kháng thể khác nhau kháng lại các chất quyết định kháng nguyên khác nhau (epitop), mỗi kháng thể đơn dòng kháng trong chế phẩm kháng thể đơn dòng lại kháng duy nhất một chất xác định đơn trên một kháng nguyên. Do đó, từ bỏ nghĩa “đơn dòng” cho biết đặc điểm của kháng thể này là được thu từ nhóm kháng thể gần như đồng nhất và không được hiểu là đòi hỏi tổng hợp kháng thể bằng phương pháp cụ thể bất kỳ. Ví dụ, kháng thể đơn dòng được sử dụng theo sáng chế có thể được tạo ra bằng nhiều kỹ thuật khác nhau, bao gồm nhưng không giới hạn ở phương pháp lai, phương pháp ADN tái tổ hợp, phương pháp biểu hiện thực khuẩn thể, và phương pháp sử dụng động vật biến đổi gen chứa tất cả hoặc một phần của ô gen globulin miễn dịch của người, các phương pháp như vậy và các phương pháp ví dụ khác để tạo ra kháng thể đơn dòng được mô tả trong đây.

Thuật ngữ "kháng thể trần" để chỉ kháng thể không liên hợp với gốc dị loại (ví dụ, gốc gây độc tế bào) nhãn phóng xạ. Kháng thể trần có thể có trong dược phẩm.

"Kháng thể tự nhiên" đề cập đến phân tử globulin miễn dịch có trong tự nhiên với các cấu trúc khác nhau. Ví dụ, kháng thể IgG tự nhiên là glycoprotein heterotetrame khoảng 150.000 dalton, bao gồm chuỗi nhẹ giống nhau và hai chuỗi nặng giống nhau được gắn kết qua disulfide. Từ đầu tận cùng N đến đầu tận cùng C, mỗi chuỗi nặng có một vùng biến đổi (VH), còn được gọi là vùng chức năng biến đổi hoặc vùng chức năng biến đổi chuỗi nặng, tiếp theo là ba vùng chức năng cố định (CH1, CH2 và CH3). Tương tự, từ đầu tận cùng N đến đầu tận cùng C, mỗi chuỗi nhẹ có một vùng biến đổi (VL), còn được gọi là vùng chức năng nhẹ biến đổi hoặc vùng chức năng biến đổi chuỗi nhẹ, tiếp theo là vùng chức năng nhẹ (CL) cố định. Chuỗi nhẹ của kháng thể có thể được chỉ định cho một trong hai loại, được gọi là kappa (κ) và lambda (λ), dựa trên trình tự axit amin trong vùng chức năng cố định của nó.

"Phần trăm tương đồng trình tự axit amin (%)" so với trình tự polypeptit đối chứng được định nghĩa là tỷ lệ phần trăm của các gốc axit amin trong trình tự ứng viên mà giống với các gốc axit amin trong trình tự polypeptit đối chứng, sau khi xếp thẳng hàng các trình tự này và đưa vào các khoảng trống, nếu cần thiết, để thu được phần trăm tương đồng trình tự tối đa, và không coi các đột biến thể bảo tồn bất kỳ là một phần của độ tương đồng trình tự. Có thể đạt được việc xếp thẳng hàng vì mục đích xác định phần trăm đồng nhất trình tự axit amin theo các cách khác nhau mà thuộc phạm vi kỹ thuật trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách sử dụng phần mềm máy tính sẵn có công khai như phần mềm BLAST, BLAST-2, ALIGN hoặc Megalign (DNASTAR). Các chuyên gia trong lĩnh vực này có thể xác định các thông số thích hợp để sắp xếp thẳng hàng trình tự, bao gồm thuật toán bất kỳ cần thiết để đạt được mức sắp xếp thẳng hàng tối đa trên toàn bộ chiều dài đầy đủ của các trình tự được đem so sánh. Tuy nhiên, đối với mục đích trong đây, giá trị % tương đồng trình tự axit amin được tạo bằng cách sử dụng chương trình máy tính so sánh trình tự ALIGN-2. Chương trình máy tính so sánh trình tự ALIGN-2 được xác lập quyền bởi Genentech, Inc. và mã nguồn đã được nộp với tài liệu người dùng tại Văn phòng Bản quyền Mỹ, Washington DC, 20559, tại đó nó được đăng ký theo Đăng ký Bản quyền Mỹ số TXU510087. Chương trình ALIGN-2 có sẵn công khai từ Genentech, Inc., Nam San Francisco, California, hoặc có thể được dịch từ mã nguồn. Chương trình ALIGN-2 nên được dịch để sử dụng trên hệ điều hành UNIX, bao gồm cả UNIX V4.0D kỹ thuật số. Tất cả các thông số so sánh trình tự được thiết lập bởi chương trình ALIGN-2 và không thay đổi.

Trong các trường hợp ALIGN-2 được sử dụng để so sánh trình tự axit amin, % tương đồng trình tự axit amin của trình tự axit amin A nhất định với, hoặc so với trình tự axit amin B nhất định (cách khác có thể được hiểu như một trình tự axit amin nhất định A có hoặc bao gồm một tỷ số % tương đồng trình tự axit amin với, với hoặc so với trình tự axit amin B nhất định) được tính như sau:

$$100 \text{ lần phân số } X/Y$$

trong đó X là số gốc axit amin được cho là trùng khớp theo chương trình căn chỉnh trình tự ALIGN-2 trong sự sắp xếp của chương trình đó của A và B, và trong đó Y là tổng số gốc axit amin trong B. Sẽ đánh giá cao khi độ dài của trình tự axit amin A không bằng độ dài của trình tự axit amin B, % tương đồng trình tự axit amin của A với B sẽ không bằng % tương đồng trình tự axit amin của B với A. Trừ khi có quy định cụ thể khác, tất cả % giá trị nhận dạng trình tự axit amin được sử dụng trong đây thu được như được mô tả trong đoạn ngay trên bằng cách sử dụng chương trình máy tính ALIGN-2.

Thuật ngữ "chế phẩm" hoặc "dược phẩm" để chỉ chế phẩm ở dạng cho phép hoạt tính sinh học của thành phần hoạt tính trong đó có tác dụng, và không chứa các thành phần bổ sung mà gây độc ở mức không chấp nhận được với đối tượng mà hợp chất sẽ được sử dụng.

“Chất mang dược dụng” để chỉ thành phần trong chế phẩm hoặc dược phẩm, ngoài thành phần hoạt chất, không gây độc cho đối tượng. Chất mang dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất đệm, tá dược, chất ổn định hoặc chất bảo quản.

Như được sử dụng trong đây, "việc điều trị" (và các biến thể ngữ pháp của chúng như "điều trị" hoặc "được điều trị") để chỉ sự can thiệp về mặt lâm sàng để cố gắng thay đổi quá trình tự nhiên của cá thể được điều trị và có thể được thực hiện để phòng bệnh hoặc trong quá trình điều trị của bệnh lý lâm sàng. Tác dụng không mong muốn của việc điều trị bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ngăn ngừa sự xuất hiện hoặc tái phát của bệnh, làm giảm các triệu chứng, giảm bất kỳ hậu quả bệnh lý trực tiếp hoặc gián tiếp nào của bệnh, ngăn ngừa di căn, giảm tốc độ tiến triển của bệnh, cải thiện hoặc giảm nhẹ tình trạng bệnh, và tiên lượng thuyên giảm hoặc cải thiện. Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được sử dụng để trì hoãn sự phát triển của bệnh hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh.

Thuật ngữ “vector”, như được sử dụng trong đây, để chỉ phân tử axit nucleic có khả năng nhân rộng một axit nucleic khác mà nó được gắn kết vào đó. Thuật ngữ này bao gồm

vector là cấu trúc axit nucleic tự sao chép cũng như vector được sát nhập vào hệ gen của tế bào chủ mà nó được đưa vào đó. Các vector nhất định có khả năng dẫn dắt quá trình biểu hiện các axit nucleic mà chúng được gắn kết hoạt điều khiển vào đó. Các vector như vậy được gọi trong đây là “vector biểu hiện”.

II. Được phẩm và phương pháp

Kháng thể kháng CD112R, được phẩm chứa kháng thể được mô tả và phương pháp sử dụng chúng được đề xuất.

A. Kháng thể kháng CD112 ví dụ

Bảng trình tự dưới đây cung cấp trình tự theo các phương án nhất định của kháng thể được bộc lộ và yêu cầu bảo hộ trong đây.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể được đề xuất gắn kết với CD112R, và/hoặc chặn sự gắn kết của CD112R với CD112, và/hoặc tăng cường sự hoạt hóa tế bào T và tế bào NK. Theo một số phương án, kháng thể được đề xuất gắn kết với CD112R. Theo một số phương án, kháng thể được đề xuất chặn sự gắn kết của CD112R với CD112. Theo một số phương án, kháng thể được đề xuất tăng cường sự hoạt hóa CD226, tế bào T, và/hoặc tế bào NK.

Có thể xác định sự ức chế gắn kết giữa CD112R và CD112, như trên tế bào T và NK bằng cách đo mức ức chế gắn kết của các tế bào mà CD112R gắn kết với trong sự có mặt và không có mặt kháng thể.

Sáng chế đề xuất kháng thể gắn kết đặc hiệu với CD112R.

Theo một số phương án, kháng thể gắn kết với CD112R người.

Theo một số phương án, kháng thể gắn kết với CD112R người và chặn sự tương tác của CD112R người với CD112 người. Theo một số phương án, kháng thể gắn kết với CD112R người, chặn sự tương tác của CD112R người với CD112 người, nhưng không chặn sự tương tác của CD112R chuột với CD112 chuột. Theo một số phương án, kháng thể gắn kết với CD112R người, ngăn chặn sự tương tác của CD112R người với CD112 người, nhưng không chặn sự tương tác của CD112R chuột với CD112 chuột bao gồm kháng thể 32, 33, 34, 35 và 36.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng (“VH”) bao gồm VH CDR1, CDR2 và/hoặc CDR3 của kháng thể CD112R bất kỳ

được đề xuất trong đây (tức là, dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34 hoặc 36).

Theo một số phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VH bao gồm VH CDR1, CDR2 và/hoặc CDR3 của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất trong đây và VL bao gồm CDR1, CDR2 và/hoặc CDR3 của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất trong đây. Theo các phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VH bao gồm VH CDR1, CDR2 và/hoặc CDR3 của bất kỳ một trong các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34, hoặc 36, và một VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và/hoặc CDR3 của bất kỳ một trong các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34, hoặc 36, tùy chọn trong đó CDR VH và VL là từ cùng một dòng kháng thể.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm các thành phần sau đây được đề xuất:

- (a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3; có hoặc không có (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:5; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:6; hoặc
- (b) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:101; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:102; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:103; có hoặc không có (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:104; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:105; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:106; hoặc
- (c) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:201; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:202; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:203; có hoặc không có (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:204; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:205; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:206; hoặc
- (d) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:301; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:302; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:303; có hoặc không có (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:304; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:305; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:306; hoặc

- (e) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:401; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:402; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:403; có hoặc không có (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:404; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:405; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:406; hoặc
- (f) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:501; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:502; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:503; có hoặc không có (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:504; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:505; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:506; hoặc
- (g) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:601; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:602; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:603; có hoặc không có (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:604; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:605; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:606; hoặc
- (h) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:701; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:702; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:703; có hoặc không có (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:704; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:705; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:706; hoặc
- (i) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:801; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:802; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:803; có hoặc không có (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:804; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:805; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:806; hoặc
- (j) (a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:901; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:902; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:903; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:904; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:905; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:906; hoặc

- (k) (a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1001; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1002; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1003; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1004; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1005; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1006; hoặc
- (l) (a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2001; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2002; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2003; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2004; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2005; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2006; hoặc
- (m) (a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3001; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3002; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3003; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3004; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3005; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:3006; hoặc
- (n) (a) HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4001; (b) HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4002; (c) HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4003; (d) LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4004; (e) LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4005; và (f) LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:4006.

Theo một số phương án, kháng thể CD112R bao gồm VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất trong đây. Theo một số phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của một trong số các dòng kháng thể bất kỳ số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34, hoặc 36.

Theo một số phương án, kháng thể CD112R có thể bao gồm:

- (a) VH bao gồm trình tự axit amin VH CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 2 và VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 2; hoặc
- (b) VH bao gồm trình tự axit amin của VH CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 5 và VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 5; hoặc

- (c) VH bao gồm trình tự axit amin VH CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 44 và VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 44; hoặc
- (d) VH bao gồm trình tự axit amin của VH CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 58 và VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 58; hoặc
- (e) VH bao gồm trình tự axit amin của VH CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 10 và VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 10; hoặc
- (f) VH bao gồm trình tự axit amin là VH CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 38 và VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 38; hoặc
- (g) VH bao gồm trình tự axit amin của VH CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 15 và VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 15; hoặc
- (h) VH bao gồm trình tự axit amin VH CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 35 và VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 35; hoặc
- (i) VH bao gồm trình tự axit amin VH CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 47 và VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 47; hoặc
- (j) VH bao gồm trình tự axit amin VH CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 46 và VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 46; hoặc
- (k) VH bao gồm trình tự axit amin là VH CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 32 và VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 32; hoặc
- (l) VH bao gồm trình tự axit amin của VH CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 33 và VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 33; hoặc
- (m) VH bao gồm trình tự axit amin VH CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 34 và VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 34; hoặc
- (n) VH bao gồm trình tự axit amin VH CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 36 và VL bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 của dòng kháng thể số 36.

Bảng trình tự sau đây cung cấp trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của một số kháng thể được bộc lộ.

Theo các phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VH bao gồm trình tự axit amin VH của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất trong đây. Theo các phương án

nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VH bao gồm trình tự axit amin VH của bất kỳ một trong các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34 hoặc 36.

Theo một số phương án, kháng thể CD112R bao gồm VH của dòng kháng thể bất kỳ trong số các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34 hoặc 36 nhưng có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể axit amin bên ngoài vùng xác định bổ thể (CDR), như 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể bảo tồn bên ngoài các CDR. Theo một số phương án, kháng thể CD112R bao gồm VH của dòng kháng thể bất kỳ trong số các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34 hoặc 36 nhưng có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể đảo ngược bên ngoài vùng xác định bổ thể (CDR).

Theo một số phương án, kháng thể CD112R bao gồm VH của dòng kháng thể bất kỳ trong số các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34 hoặc 36 nhưng có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể axit amin trong vùng khung của trình tự VH, như 1, 2, 3, 4 hoặc 5 đột biến thể bảo tồn. Theo một số phương án, kháng thể CD112R bao gồm VH của dòng kháng thể bất kỳ trong số các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34 hoặc 36 nhưng có 1, 2, 3, 4 hoặc 5 đột biến thể đảo ngược trong các vùng khung của trình tự VH.

Theo một số phương án, kháng thể CD112R bao gồm các CDR VH và VL của kháng thể CD112R bất kỳ được mô tả trong đây, trong đó mỗi CDR bao gồm 0, 1, 2 hoặc 3 đột biến bổ sung axit amin, đột biến thể axit amin (ví dụ, đột biến thể bảo tồn) hoặc đột biến xóa.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VH CDR1, CDR2, và CDR3 bao gồm trình tự axit amin của VH CDR của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất trong đây và bao gồm VH mà có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, tại ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% với VH của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất trong đây. Theo các phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VH bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96 %, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% với trình tự axit amin của VH của bất kỳ một trong các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34 hoặc 36. Theo một số phương án, VH của kháng thể khác với trình tự của trình tự VH được trình bày trong Bảng trình tự do 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể axit amin trong vùng khung của

trình tự VH, như 1, 2, 3, 4 hoặc 5 đột biến thể bảo tồn. Theo một số phương án, VH của kháng thể khác với trình tự của các trình tự VH được trình bày trong Bảng trình tự do 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể đảo ngược trong vùng khung của trình tự VH.

Theo một số phương án, kháng thể CD112R bao gồm VH bao gồm trình tự axit amin của VH của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất trong đây. Theo một số phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VH bao gồm trình tự axit amin của VH của bất kỳ một trong các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34 hoặc 36.

Theo các phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin của VL của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất trong đây. Theo các phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin của VL của một trong số các dòng kháng thể bất kỳ trong số các dòng kháng thể 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34, hoặc 36. Theo một số phương án, kháng thể CD112R bao gồm VL CDR1, CDR2 và CDR3 bao gồm trình tự axit amin của VL CDR của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất trong đây và bao gồm VL có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% với VL của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất trong đây. Theo các phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96 %, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với trình tự axit amin của VL của bất kỳ một trong các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34 hoặc 36. Theo một số phương án nhất định, VL của kháng thể khác với VL của trình tự VL được trình bày trong Bảng trình tự do 1, 2, 3, 4 hoặc 5 đột biến thể axit amin trong vùng khung của trình tự VL, như 1, 2, 3, 4 hoặc 5 đột biến thể bảo tồn. Theo một số phương án, VL của kháng thể khác với VL của trình tự VL được trình bày trong Bảng trình tự do 1, 2, 3, 4 hoặc 5 đột biến thể đảo ngược.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin của VL của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất trong đây. Theo các phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin của VL của bất kỳ một trong số các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34 hoặc 36.

Theo các phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VH bao gồm trình tự axit amin VH của bất kỳ kháng thể nào trong số các kháng thể CD112R được đề xuất trong đây và bao gồm VL bao gồm trình tự axit amin của VL của bất kỳ kháng thể nào trong số các kháng thể CD112R tương tự được đề xuất trong đây. Theo một số phương án trong số các phương án này, kháng thể CD112R bao gồm VH bao gồm trình tự axit amin của VH của bất kỳ một trong số các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34, hoặc 36 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của bất kỳ một trong các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34, hoặc 36, tùy chọn trong đó VH và VL từ dòng kháng thể cùng số.

Theo một số phương án nhất định, VH của kháng thể là VH của bất kỳ một trong số các dòng kháng thể bất kỳ 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34, hoặc 36, nhưng có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể axit amin trong vùng khung của trình tự VH, như 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể bảo tồn, và VL là VL của bất kỳ một trong số kháng thể cùng số từ danh sách trên. Tuy nhiên, theo một số phương án nhất định, VH của kháng thể là VH của bất kỳ một trong các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34, hoặc 36, nhưng có 1, 2, 3, 4 hoặc 5 đột biến thể trong vùng khung của trình tự VH.

Theo một số phương án, kháng thể CD112R bao gồm VH và VL bao gồm trình tự axit amin của VH và VL của bất kỳ một trong các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34 hoặc 36.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm VH CDR1, CDR2 và CDR3 bao gồm trình tự axit amin của VH CDR của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất trong đây cũng như VL CDR1, CDR2, và CDR3 bao gồm trình tự axit amin của VL CDR của bất kỳ kháng thể nào trong số các kháng thể CD112R được đề xuất trong đây, và cũng bao gồm VH và VL mà mỗi thành phần có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% với VH và VL tương ứng của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất trong đây. Theo một số phương án nhất định, VH và VL của kháng thể khác với trình tự VH và VL được trình bày trong Bảng trình tự do 1, 2, 3, 4 hoặc 5 đột biến thể axit amin trong vùng khung của trình tự, như 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể bảo tồn, hoặc như 1, 2, 3, 4 hoặc 5 đột biến thể đảo ngược.

Theo một số phương án, kháng thể CD112R bao gồm VH và VL chỉ gồm có trình tự axit amin của VH và VL của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất trong đây. Theo một số phương án, kháng thể CD112R bao gồm VH và VL mà mỗi thành phần đều chỉ gồm có trình tự axit amin của VH và VL của bất kỳ một trong các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34 và 36.

Kháng thể CD112R có thể bao gồm:

- (a) VH bao gồm trình tự axit amin của VH của dòng kháng thể số 2 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của dòng kháng thể số 2; hoặc
- (b) VH bao gồm trình tự axit amin của VH của dòng kháng thể số 5 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của dòng kháng thể số 5; hoặc
- (c) VH bao gồm trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 44 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của dòng kháng thể số 44; hoặc
- (d) VH bao gồm trình tự axit amin của VH của dòng kháng thể số 58 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của dòng kháng thể số 58; hoặc
- (e) VH bao gồm trình tự axit amin của VH của dòng kháng thể số 10 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của dòng kháng thể số 10; hoặc
- (f) VH bao gồm trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 38 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của dòng kháng thể số 38; hoặc
- (g) VH bao gồm trình tự axit amin của VH của dòng kháng thể số 15 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của dòng kháng thể số 15; hoặc
- (h) VH bao gồm trình tự axit amin là VH của dòng kháng thể số 35 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của dòng kháng thể số 35; hoặc
- (i) VH bao gồm trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 47 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của dòng kháng thể số 47;
- (j) VH bao gồm trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 46 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của dòng kháng thể số 46;
- (k) VH bao gồm trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 32 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của dòng kháng thể số 32; hoặc

- (l) VH bao gồm trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 33 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của dòng kháng thể số 33; hoặc
- (m) VH bao gồm trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 34 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của dòng kháng thể số 34; hoặc
- (n) VH bao gồm trình tự axit amin của VH của dòng kháng thể số 36 và VL bao gồm trình tự axit amin của VL của dòng kháng thể số 36; hoặc là.

Kháng thể CD112R có thể bao gồm:

- (a) VH bao gồm VH CDR của VH của dòng kháng thể số 2, và VL bao gồm VL CDR của dòng kháng thể số 2, và trình tự axit amin VH và VL có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92 %, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% với VH và VL của dòng kháng thể số 2; hoặc
- (b) VH bao gồm VH CDR của VH của dòng kháng thể số 5, và VL bao gồm VL CDR của dòng kháng thể số 5, và trình tự axit amin VH và VL có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92 %, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% với VH và VL của dòng kháng thể số 5; hoặc là
- (c) VH bao gồm VH CDR của VH của dòng kháng thể số 44, và VL bao gồm VL CDR của dòng kháng thể số 44, và trình tự axit amin VH và VL có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92 %, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% với VH và VL của dòng kháng thể số 44; hoặc
- (d) VH bao gồm VH CDR của VH của dòng kháng thể số 58, và VL bao gồm VL CDR của dòng kháng thể số 58, và trình tự axit amin VH và VL có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92 %, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% với VH và VL của dòng kháng thể số 58; hoặc
- (e) VH bao gồm VH CDR của VH của dòng kháng thể số 10, và VL bao gồm VL CDR của dòng kháng thể số 10, và trình tự axit amin VH và VL có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92 %, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%,

ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% với VH và VL của dòng kháng thể số 10;
hoặc

(f) VH bao gồm VH CDR của VH của dòng kháng thể số 38, và VL bao gồm VL CDR của dòng kháng thể số 38, và trình tự axit amin VH và VL có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92 %, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% với VH và VL của dòng kháng thể số 38;
hoặc

(g) VH bao gồm VH CDR của VH của dòng kháng thể số 15 và VL bao gồm VL CDR của dòng kháng thể số 15, và trình tự axit amin VH và VL có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92 %, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% với VH và VL của dòng kháng thể số 15;
hoặc

(h) VH bao gồm VH CDR của VH của dòng kháng thể số 35, và VL bao gồm VL CDR của dòng kháng thể số 35, và trình tự axit amin VH và VL có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92 %, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% với VH và VL của dòng kháng thể số 35;
hoặc

(i) VH bao gồm VH CDR của VH của dòng kháng thể số 47, và VL bao gồm VL CDR của dòng kháng thể số 47, và trình tự axit amin VH và VL có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92 %, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% với VH và VL của dòng kháng thể số 47;
hoặc

(j) VH bao gồm VH CDR của VH của dòng kháng thể số 46, và VL bao gồm VL CDR của dòng kháng thể số 46, và trình tự axit amin VH và VL có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92 %, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% với VH và VL của dòng kháng thể số 46;
hoặc

(k) VH bao gồm VH CDR của VH của dòng kháng thể số 32, và VL bao gồm VL CDR của dòng kháng thể số 32, và trình tự axit amin VH và VL có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92 %, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%,

ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% với VH và VL của dòng kháng thể số 32; hoặc

- (l) VH bao gồm VH CDR của VH của dòng kháng thể số 33, và VL bao gồm VL CDR của dòng kháng thể số 33, và trình tự axit amin VH và VL có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92 %, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% với VH và VL của dòng kháng thể số 33; hoặc
- (m) VH bao gồm VH CDR của VH của dòng kháng thể số 34, và VL bao gồm VL CDR của dòng kháng thể số 34, và trình tự axit amin VH và VL có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92 %, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% với VH và VL của dòng kháng thể số 34; hoặc
- (n) VH bao gồm VH CDR của VH của dòng kháng thể số 36 và VL bao gồm VL CDR của dòng kháng thể số 36, và trình tự axit amin VH và VL có ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92 %, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với VH và VL của dòng kháng thể số 36.

Theo một số phương án ở trên, VH và/hoặc VL có thể khác với trình tự của từng loài do sự có mặt của 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể axit amin, như 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể bảo tồn. Theo một số phương án, VH có thể bao gồm 1, 2, 3, 4 hoặc 5 đột biến thể đảo ngược.

Kháng thể CD112R có thể bao gồm:

- (a) VH chỉ gồm có trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 2 và VL chỉ gồm có VL của dòng kháng thể số 2; hoặc
- (b) VH chỉ gồm có trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 5 và VL chỉ gồm có VL của dòng kháng thể số 5; hoặc
- (c) VH chỉ gồm có trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 44 và VL chỉ gồm có VL của dòng kháng thể số 44; hoặc
- (d) VH chỉ gồm có trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 58 và VL chỉ gồm có VL của dòng kháng thể số 58; hoặc

- (e) VH chỉ gồm có trình tự axit amin của VH của dòng kháng thể số 10 và VL chỉ gồm có VL của dòng kháng thể số 10; hoặc
- (f) VH chỉ gồm có trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 38 và VL chỉ gồm có VL của dòng kháng thể số 38; hoặc
- (g) VH chỉ gồm có trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 15 và VL chỉ gồm có VL của dòng kháng thể số 15; hoặc
- (h) VH chỉ gồm có trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 35 và VL chỉ gồm có VL của dòng kháng thể số 35; hoặc
- (i) VH chỉ gồm có trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 47 và VL chỉ gồm có VL của dòng kháng thể số 47; hoặc
- (j) VH chỉ gồm có trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 46 và VL chỉ gồm có VL của dòng kháng thể số 46; hoặc
- (k) VH chỉ gồm có trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 32 và VL chỉ gồm có VL của dòng kháng thể số 32; hoặc
- (l) VH chỉ gồm có trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 33 và VL chỉ gồm có VL của dòng kháng thể số 33; hoặc
- (m) VH chỉ gồm có trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 34 và VL chỉ gồm có VL của dòng kháng thể số 34; hoặc
- (n) VH chỉ gồm có trình tự axit amin VH của dòng kháng thể số 36 và VL chỉ gồm có VL của dòng kháng thể số 36.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm vùng biến đổi bất kỳ và/hoặc CDR vùng biến đổi 1-3 trong số các kháng thể được mô tả ở trên và ở chỗ khác trong đây, như trong Bảng trình tự.

Theo một số phương án, kháng thể CD112R là kháng thể IgG, như kháng thể IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4 hoặc dạng đã sửa đổi của chúng như được mô tả trong phần sau đây. Theo một số phương án, vùng cố định có chức năng hiệu ứng, và theo một số phương án, vùng không đổi là không có hiệu ứng.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm chuỗi nặng (HC) bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của kháng thể CD112R bất kỳ được đề xuất

trong đây. Theo các phương án nhất định, kháng thể CD112R bao gồm chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của bất kỳ một trong số các dòng kháng thể số 2, 5, 44, 58, 10, 38, 15, 35, 46, 47, 32, 33, 34 hoặc 36.

Theo một số phương án, kháng thể CD112R có thể bao gồm:

- (a) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của dòng kháng thể số 2 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin chuỗi nhẹ của dòng kháng thể số 2; hoặc
- (b) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của dòng kháng thể số 5 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin chuỗi nhẹ của dòng kháng thể số 5; hoặc
- (c) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của dòng kháng thể số 44 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin chuỗi nhẹ của dòng kháng thể số 44; hoặc
- (d) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của dòng kháng thể số 58 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin chuỗi nhẹ của dòng kháng thể số 58; hoặc
- (e) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của dòng kháng thể số 10 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin chuỗi nhẹ của dòng kháng thể số 10; hoặc
- (f) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của dòng kháng thể số 38 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin chuỗi nhẹ của dòng kháng thể số 38; hoặc
- (g) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của dòng kháng thể số 15 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin chuỗi nhẹ của dòng kháng thể số 15; hoặc
- (h) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của dòng kháng thể số 35 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin chuỗi nhẹ của dòng kháng thể số 35; hoặc
- (i) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của dòng kháng thể số 47 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin chuỗi nhẹ của dòng kháng thể số 47; hoặc
- (j) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của dòng kháng thể số 46 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin chuỗi nhẹ của dòng kháng thể số 46; hoặc
- (k) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của dòng kháng thể số 32 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin chuỗi nhẹ của dòng kháng thể số 32; hoặc
- (l) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của dòng kháng thể số 33 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin chuỗi nhẹ của dòng kháng thể số 33; hoặc

- (m) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của dòng kháng thể số 34 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin chuỗi nhẹ của dòng kháng thể số 34; hoặc
- (n) chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của chuỗi nặng của dòng kháng thể số 36 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin chuỗi nhẹ của dòng kháng thể số 36.

Kháng thể CD112R có thể bao gồm:

- (a) chuỗi nặng (HC) bao gồm HC CDR của HC của dòng kháng thể số 2 và chuỗi nhẹ (LC) bao gồm LC CDR của dòng kháng thể số 2 và trình tự axit amin HC và LC có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% với HC và LC của dòng kháng thể số 2 tương ứng; hoặc
- (b) HC bao gồm HC CDR của HC của dòng kháng thể số 5 và chuỗi nhẹ (LC) bao gồm LC CDR của dòng kháng thể số 5 và trình tự axit amin HC và LC có ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với HC và LC của dòng kháng thể số 5, tương ứng; hoặc
- (c) HC bao gồm HC CDR của HC của dòng kháng thể số 44, và chuỗi nhẹ (LC) bao gồm LC CDR của dòng kháng thể số 44 và trình tự axit amin HC và LC có ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với HC và LC của dòng kháng thể số 44, tương ứng; hoặc
- (d) HC bao gồm HC CDR của HC của dòng kháng thể số 58, và chuỗi nhẹ (LC) bao gồm LC CDR của dòng kháng thể số 58 và trình tự axit amin HC và LC có ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với HC và LC của dòng kháng thể số 58, tương ứng; hoặc
- (e) HC bao gồm HC CDR của HC của dòng kháng thể số 10 và chuỗi nhẹ (LC) bao gồm LC CDR của dòng kháng thể số 10 và trình tự axit amin HC và LC có ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với HC và LC của dòng kháng thể số 10, tương ứng; hoặc

- (f) HC bao gồm các CDR HC của HC của dòng kháng thể số 38 và chuỗi nhẹ (LC) bao gồm LC CDR của dòng kháng thể số 38 và trình tự axit amin HC và LC có ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với HC và LC của số dòng kháng thể 38, tương ứng; hoặc
- (g) HC bao gồm HC CDR của HC của dòng kháng thể số 15, và chuỗi nhẹ (LC) bao gồm LC CDR của dòng kháng thể số 15 và trình tự axit amin HC và LC có ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với HC và LC của số dòng kháng thể 15, tương ứng; hoặc
- (h) HC bao gồm HC CDR của HC của dòng kháng thể số 35, và chuỗi nhẹ (LC) bao gồm LC CDR của dòng kháng thể số 35 và trình tự axit amin HC và LC có ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với HC và LC của số dòng kháng thể 35, tương ứng; hoặc
- (i) HC bao gồm HC CDR của HC của dòng kháng thể số 47, và chuỗi nhẹ (LC) bao gồm LC CDR của dòng kháng thể số 47 và trình tự axit amin HC và LC có ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với HC và LC của số dòng kháng thể 47, tương ứng; hoặc
- (j) HC bao gồm HC CDR của HC của dòng kháng thể số 46 và chuỗi nhẹ (LC) bao gồm LC CDR của dòng kháng thể số 46 và trình tự axit amin HC và LC có ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với HC và LC của số dòng kháng thể Lần lượt là 46; hoặc
- (k) HC bao gồm HC CDR của HC của dòng kháng thể số 32 và LC bao gồm LC CDR của dòng kháng thể số 32 và trình tự axit amin HC và LC có ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với HC và LC của dòng kháng thể số 32 tương ứng; hoặc

- (l) HC bao gồm HC CDR của HC của dòng kháng thể số 33, và chuỗi nhẹ (LC) bao gồm LC CDR của dòng kháng thể số 33 và trình tự axit amin HC và LC có ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với HC và LC của số dòng kháng thể 33, tương ứng; hoặc
- (m) HC bao gồm HC CDR của HC của dòng kháng thể số 34, và chuỗi nhẹ (LC) bao gồm LC CDR của dòng kháng thể số 34 và trình tự axit amin HC và LC có ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với HC và LC của số dòng kháng thể 34, tương ứng; hoặc là
- (n) HC bao gồm HC CDR của HC của dòng kháng thể số 36 và chuỗi nhẹ (LC) bao gồm LC CDR của dòng kháng thể số 36 và trình tự axit amin HC và LC có ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99% giống với HC và LC của số dòng kháng thể 36, tương ứng.

Theo một số phương án trên, HC và/hoặc LC có thể khác với trình tự của mỗi loài ở sự có mặt của 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể axit amin, như 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể bảo tồn. Theo một số phương án ở trên, HC và/hoặc LC có thể khác với trình tự của mỗi loài ở sự có mặt của 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể axit amin, như 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể đảo ngược.

1. Nhóm kháng thể ví dụ có các đặc điểm chung về cấu trúc và chức năng

Theo một số phương án, kháng thể kháng CD112R được đề xuất. Theo các phương án nhất định, kháng thể kháng CD112 có chung một số đặc điểm cấu trúc và/hoặc chức năng nhất định. Theo một số phương án, nhóm kháng thể bao gồm kháng thể mẹ và các biến thể ái lực thành thực của chúng. Một nhóm kháng thể ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dòng mẹ 32, và các biến thể ái lực thành thực của chúng. Theo một số phương án, các biến thể thành thực ái lực bao gồm các kháng thể 33, 34, 35 và 36. Theo một số phương án, các biến thể đã ái lực thành thực bao gồm kháng thể có đột biến thể bảo tồn so với các kháng thể 32, 33, 34, 35 và 36.

a. Đặc điểm cấu trúc của nhóm kháng thể ví dụ

Theo một số phương án, kháng thể kháng CD112R có chung các đặc điểm cấu trúc, như các đặc điểm thể hiện trong FIG.14 và 15. Khi “nhóm” hoặc “các thành viên của nhóm” kháng thể được mô tả trong đây, cần hiểu rằng các phương án mô tả một kháng thể kháng CD112R đơn lẻ hoặc nhiều kháng thể kháng CD112R được bao gồm/dự tính. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD112R bao gồm các HCDR3 giống nhau. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD112R bao gồm các LCDR1 giống nhau. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD112R bao gồm các LCDR2 giống nhau. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD112R bao gồm các LCDR3 giống nhau. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD112R bao gồm các HCDR3 giống nhau và các LCDR1, LCDR2 và/hoặc LCDR3 giống nhau. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD112R bao gồm HCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1003 và/hoặc LCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1004, và/hoặc LCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1005 và/hoặc LCDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1006.

Theo một số phương án, mỗi thành viên của nhóm kháng thể bao gồm vùng khung chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1007, 1008, 1009, và 1010. Theo một số phương án, mỗi thành viên của nhóm kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, hoặc ít nhất 93% với trình tự axit amin của SEQ ID NO:1012, trong đó bất kỳ và tất cả biến thể trình tự so với SEQ ID NO:1012 đều nằm trong HCDR1 và/hoặc HCDR2. Theo một số phương án, mỗi thành viên của nhóm kháng thể bao gồm vùng khung chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1013, 1014, 1015, và 1016. Theo một số phương án, mỗi thành viên của nhóm kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ là SEQ ID NO:1018.

Các thành viên của nhóm kháng thể được lấy làm ví dụ này có thể bao gồm một số biến thể trong trình tự axit amin của HCDR1 và HCDR2. Theo một số phương án, mỗi thành viên của nhóm kháng thể bao gồm HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1001 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO:1001 với 1, 2 hoặc 3 thay đổi axit amin đối với vị trí 4, 5 và/hoặc 6 của SEQ ID NO:1001. Theo một số phương án, nhóm kháng thể bao gồm HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1001 có 1, 2 hoặc 3 thay đổi axit amin đối với các vị trí khác nhau giữa các axit amin của SEQ ID NO:1001, 2001, 3001, 4001 và 701 như thể hiện trong FIG.14. Theo một số phương án, một hoặc nhiều trong số 1, 2 hoặc 3 thay đổi axit amin không phải là đột biến thể bảo tồn. Theo một số phương án,

một hoặc nhiều trong số 1, 2 hoặc 3 thay đổi axit amin là đột biến thể bảo tồn. Theo một số phương án, thành phần của nhóm kháng thể bao gồm HCDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2001, 3001, 701, hoặc 4001.

Theo một số phương án, mỗi thành viên của nhóm kháng thể bao gồm HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1002 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO:1002 có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 thay đổi axit amin đối với vị trí 1, 3, 5, 6 và/hoặc 8 của SEQ ID NO:1002. Theo một số phương án, nhóm kháng thể bao gồm HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:1002 có 1, 2, 3, 4 hoặc 5 thay đổi axit amin đối với các vị trí khác nhau giữa các axit amin của SEQ ID NO:1002, 2002, 3002, 4002 và 702 như thể hiện trong FIG.14. Theo một số phương án, một hoặc nhiều trong số 1, 2, 3, 4 hoặc 5 thay đổi axit amin không phải là đột biến thể bảo tồn. Theo một số phương án, một hoặc nhiều trong số 1, 2, 3, 4 hoặc 5 thay đổi axit amin là đột biến thể bảo tồn. Theo một số phương án, thành viên của nhóm kháng thể bao gồm HCDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO:2002, 3002, 702, hoặc 4002.

Theo một số phương án, mỗi thành viên của nhóm kháng thể bao gồm các vùng khung chuỗi nặng và chuỗi nhẹ giống nhau.

b. Đặc điểm chức năng của nhóm kháng thể ví dụ

Theo một số phương án, kháng thể kháng CD112R được đề xuất, trong đó kháng thể này có chung tác dụng kỹ thuật đặc biệt là gắn kết với CD112R người, ngăn chặn sự tương tác của CD112R người với CD112 chuột và không chặn được sự tương tác của CD112R chuột với CD112 chuột. Theo một số phương án, mỗi thành viên của nhóm kháng thể gắn kết với CD112R người và chặn tương tác gắn kết giữa CD112 người và CD112R người. Theo một số phương án, mỗi thành viên của nhóm kháng thể không ngăn cản sự tương tác gắn kết giữa CD112 chuột và CD112R chuột. Mặc dù các thành viên của nhóm kháng thể không ngăn cản sự tương tác giữa CD112 chuột và CD112R chuột, nhưng các thành viên của nhóm kháng thể hoặc ức chế một phần tương tác gắn kết giữa CD112 chuột và CD112R chuột hoặc không ức chế tương tác gắn kết giữa CD112 chuột và CD112R chuột. Theo một số phương án như vậy, không thành viên nào của nhóm kháng thể ức chế sự tương tác giữa CD112R chuột và CD112 chuột quá 50%. Theo một số phương án, mỗi thành viên của nhóm kháng thể thể hiện ít nhất một mức gắn kết với CD112R tan của chuột. Theo một số phương án, kháng thể là của người hoàn toàn hoặc được biến đổi cho

phù hợp với người. Theo một số phương án, mỗi thành viên của nhóm kháng thể gắn kết với cùng một epitop trên CD112R người.

2. *Mảnh kháng thể*

Theo một số phương án, kháng thể được đề xuất là mảnh kháng thể. mảnh kháng thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, mảnh Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, và scFv, và các mảnh khác được mô tả sau đây. Để tìm hiểu về các mảnh kháng thể nhất định, xem tài liệu Hudson và đồng tác giả *Nat. Med.* 9:129-134 (2003). Để tìm hiểu về mảnh scFv, xem, ví dụ, Pluckthün, trong *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, tập 113, Rosenberg và Moore eds., (Springer-Verlag, New York), trang 269-315 (1994); cũng xem WO 93/16185; và Patent Mỹ số 5,571,894 và 5,587,458. Để phân bản luận về mảnh Fab và F(ab')₂ bao gồm các gốc epitop gắn kết thụ thể cứu trợ và có thời gian bán thải *in vivo* tăng, xem Patent Mỹ số 5,869,046.

Các kháng thể kép là mảnh kháng thể có hai vị trí gắn kết kháng nguyên mà có thể là hóa trị hai hoặc đặc hiệu kép. Xem, ví dụ, EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson và đồng tác giả, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); và Hollinger và đồng tác giả, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993). Kháng thể đặc hiệu ba và kháng thể đặc hiệu bốn cũng được mô tả trong Hudson và đồng tác giả, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003).

Kháng thể vùng chức năng đơn là các mảnh kháng thể bao gồm tất cả hoặc một phần của vùng chức năng biến đổi chuỗi nặng hoặc tất cả hoặc một phần của vùng chức năng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể vùng chức năng đơn là kháng thể vùng chức năng đơn của người (Domantis, Inc., Waltham, MA; xem, ví dụ, Patent Mỹ số 6,248,516 B1).

Các mảnh kháng thể có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật khác nhau, bao gồm nhưng không giới hạn ở, phương pháp tiêu protein kháng thể nguyên vẹn cũng như kỹ thuật sản xuất bằng các tế bào chủ tái tổ hợp (ví dụ E.coli hoặc thực khuẩn thể), như được mô tả.

3. *Kháng thể đa đặc hiệu*

Theo các phương án nhất định, kháng thể được đề xuất trong đây là kháng thể đa đặc hiệu, ví dụ, kháng thể đặc hiệu kép. Các kháng thể đa đặc hiệu này là các kháng thể đơn dòng mà có tính đặc hiệu gắn kết đối với ít nhất hai vị trí khác nhau. Theo một số phương án, một trong các tính đặc hiệu gắn kết là đối với CD112R và tính đặc hiệu gắn kết

còn lại là đối với kháng nguyên bất kỳ khác. Theo một số phương án nhất định, một trong các tính đặc hiệu gắn kết là đối với CD112R và tính đặc hiệu gắn kết kia là đối với, độc lập được chọn từ một (trong trường hợp đặc hiệu kép) hoặc nhiều hơn (trong trường hợp đa đặc hiệu) của PD-1, PD-L1, CTLA-4, Lag-3, TIM-3, TIGIT, CD96, PVRL1, PVRL2, PVRL3, PVRL4, CD155, STING, CD47, CD39, và IL-27. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có thể gắn kết với hai epitop khác nhau của CD112R. Các kháng thể đặc hiệu kép cũng có thể được sử dụng để định vị các tác nhân gây độc tế bào đối với các tế bào biểu hiện CD112R. Có thể điều chế các kháng thể đặc hiệu kép ở dạng kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc mảnh kháng thể.

Các kỹ thuật dùng để tạo ra kháng thể đa đặc hiệu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kỹ thuật đồng biểu hiện tái tổ hợp hai cặp chuỗi nặng- chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch có tính đặc hiệu khác nhau (xem Milstein và Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)), WO 93/08829, và Traunecker và đồng tác giả, *EMBO J.* 10: 3655 (1991)), và kỹ thuật di truyền “núm-trong-lỗ” (xem, ví dụ, Patent Mỹ số 5,731,168). Các kháng thể đa đặc hiệu cũng có thể được tạo ra bằng hiệu ứng điều khiển tĩnh điện di truyền để tạo ra phân tử dị phân tử Fc của kháng thể (WO 2009/089004A1); gắn kết chéo hai hoặc nhiều kháng thể hoặc mảnh kháng thể (ví dụ, Patent Mỹ số 4,676,980, và Brennan và đồng tác giả, *Science*, 229: 81 (1985)); sử dụng khóa kéo leuxin để tạo ra kháng thể đặc hiệu kép (xem, ví dụ, Kostelny và đồng tác giả, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)); sử dụng kỹ thuật “kháng thể kép” để tạo ra mảnh kháng thể đặc hiệu kép (xem, ví dụ, Hollinger và đồng tác giả, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)); và sử dụng dime Fv sợi đơn (sFv) (xem, ví dụ, Gruber và đồng tác giả, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)); và điều chế kháng thể đặc hiệu ba như mô tả, ví dụ, trong Tutt và đồng tác giả *J. Immunol.* 147: 60 (1991).

Các kháng thể được thao tác di truyền có ba hoặc nhiều vị trí gắn kết kháng nguyên chức năng, bao gồm “kháng thể Octopus”, cũng nằm trong bản mô tả này (ví dụ, US 2006/0025576A1).

Kháng thể hoặc mảnh kháng thể trong đây cũng bao gồm “kháng thể tác động kép” hoặc “DAF” bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên gắn kết với CD112R cũng như một kháng nguyên khác (ví dụ, xem đơn US 2008/0069820).

4. Các biến thể kháng thể

Theo một số phương án nhất định, các biến thể trình tự axit amin của các kháng thể được đề xuất trong đây được dự tính. Ví dụ, có thể là mong muốn tăng ái lực gắn kết và/hoặc các đặc điểm sinh học khác của kháng thể. Các biến thể trình tự axit amin của kháng thể có thể được điều chế bằng cách đưa các dạng cải biến thích hợp vào trình tự axit nucleic mã hóa kháng thể, hoặc bằng phương pháp tổng hợp peptit. Các dạng cải biến như vậy bao gồm, ví dụ, các đột biến xóa khỏi, và/hoặc đột biến chèn vào và/hoặc các đột biến thế của các gốc trong trình tự axit amin của kháng thể. Các kết hợp bất kỳ của đột biến xóa, chèn, và thế có thể được thực hiện để đạt được cấu trúc cuối cùng, với điều kiện là cấu trúc cuối cùng này có đặc điểm mong muốn, ví dụ, gắn kết kháng nguyên.

5. Biến thể đột biến thế, chèn và xóa

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất biến thể kháng thể có một hoặc nhiều đột biến thế axit amin. Các vị trí đang được quan tâm để gây đột biến thế bao gồm các HVR và các FR. Đột biến thế bảo tồn được thể hiện trong Bảng 1 là “đột biến thế ví dụ”. Đột biến thế axit amin có thể được đưa vào kháng thể đang được quan tâm và các sản phẩm được sàng lọc để có được hoạt tính mong muốn, ví dụ, tính gắn kết kháng nguyên được giữ lại/cải thiện, tính sinh miễn dịch giảm bớt, hoặc CDC hoặc ADCC được cải thiện.

Bảng 1

Gốc ban đầu	Đột biến thế ví dụ	Đột biến thế bảo tồn
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleuxin	Leu
Leu (L)	Norleuxin; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile

Gốc ban đầu	Đột biến thế ví dụ	Đột biến thế bảo tồn
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleuxin	Leu

Các axit amin có thể được chia nhóm theo các thuộc tính chuỗi bên chung:

- (1) ưa nước: Norleuxin, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) trung tính ưa nước: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (3) tính axit: Asp, Glu;
- (4) tính bazơ: His, Lys, Arg;
- (5) các gốc ảnh hưởng đến hướng chuỗi: Gly, Pro;
- (6) thơm: Trp, Tyr, Phe.

Các đột biến thế không bảo tồn sẽ dẫn đến sự trao đổi thành viên của một nhóm trong số các nhóm này cho một nhóm khác.

Các biến đổi (ví dụ, đột biến thế) có thể được tạo ra ở các HVR, ví dụ, để tăng ái lực kháng thể. Những biến đổi như vậy có thể được thực hiện trong “điểm nóng” HVR, tức là các gốc được mã hóa bởi codon trải qua đột biến ở tần số cao trong quá trình thành thực soma (xem, ví dụ, Chowdhury, *Method Mol. Biol.* 207: 179-196 (2008)), và/hoặc các gốc tiếp xúc với kháng nguyên, với biến thể thu được là VH hoặc VL được kiểm tra ái lực gắn kết. Sự gây thành thực ái lực bằng cách xây dựng và chọn lại từ các thư viện thứ cấp đã được mô tả, ví dụ, trong Hoogenboom và đồng tác giả trong *Methods in Molecular Biology* 178: 1-37 (O'Brien và đồng tác giả, ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).) Theo một số

phương án về sự gây thành thực ái lực, mức đa dạng được đưa vào các gen biến đổi được chọn để gây thành thực bằng phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp (ví dụ, PCR xáo lỗi, xáo trộn chuỗi hoặc kỹ thuật gây đột biến theo hướng oligonucleotit). Sau đó, thư viện thứ cấp được tạo ra. Sau đó, thư viện này được sàng lọc để nhận diện các biến thể kháng thể bất kỳ có ái lực mong muốn. Một phương pháp khác để đưa tính đa dạng vào bao gồm các phương pháp định hướng bằng HVR, trong đó một vài gốc HVR (ví dụ, 4-6 gốc cùng lúc) là chọn ngẫu nhiên. Các gốc HVR liên quan đến khả năng gắn kết kháng nguyên có thể được nhận diện một cách đặc hiệu, *ví dụ*, bằng cách sử dụng phương pháp tạo đột biến nhờ quét alanin hoặc lập mô hình. Cụ thể, CDR-H3 và CDR-L3 thường được hướng đích.

Theo một số phương án nhất định, các đột biến thế, chèn, hoặc xóa có thể xảy ra trong một hoặc nhiều HVR với điều kiện là các thay đổi như vậy về cơ bản không làm giảm khả năng của kháng thể trong việc gắn kết kháng nguyên. *Ví dụ*, các thay đổi kiểu bảo tồn (ví dụ, đột biến thế bảo tồn như được đề xuất trong đây) mà về cơ bản không làm giảm ái lực liên kết có thể được tạo ra trong các HVR. Ví dụ, những thay đổi như vậy có thể nằm ngoài các gốc tiếp xúc với kháng nguyên trong HVR. Theo các phương án nhất định về các trình tự VH và VL biến thể được đề xuất trên đây, mỗi HVR hoặc là không thay đổi, hoặc chứa không quá một, hai hoặc ba đột biến thế axit amin.

Một phương pháp hữu ích để nhận diện các gốc hoặc các vùng của kháng thể mà có thể được hướng đích để gây đột biến được gọi là “quá trình gây đột biến quét alanin” như được mô tả bởi Cunningham và Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085. Theo phương pháp này, gốc hoặc nhóm gồm các gốc đích (ví dụ, các gốc mang điện tích như arg, asp, his, lys, và glu) được nhận diện và thay bằng axit amin trung tính hoặc axit amin mang điện tích âm (ví dụ, alanin hoặc polyalanin) để xác định liệu sự tương tác của kháng thể với kháng nguyên có bị ảnh hưởng đến không. Các đột biến thế khác nữa có thể được đưa vào ở các vị trí axit amin thể hiện tính nhạy cảm chức năng đối với các đột biến thế ban đầu. Ngoài ra, hoặc theo cách khác, cấu trúc tinh thể của phức hợp kháng nguyên-kháng thể để nhận diện các điểm tiếp xúc giữa kháng thể và kháng nguyên. Các gốc tiếp xúc và các gốc lân cận như vậy có thể được hướng đích hoặc loại trừ trong vai trò là ứng viên đối với đột biến thế. Các biến thể có thể được sàng lọc để xác định liệu chúng có chứa các thuộc tính mong muốn hay không.

Các đột biến chèn trình tự axit amin bao gồm các dạng dung hợp đầu tận cùng amin và/hoặc đầu tận cùng carboxyl có chiều dài nằm trong khoảng từ một gốc đến các polypeptit chứa một trăm gốc hoặc hơn, cũng như các đột biến chèn nội trình tự của một gốc axit amin đơn lẻ hoặc nhiều gốc axit amin. Ví dụ về các đột biến chèn đầu tận cùng bao gồm kháng thể có gốc methionyl đầu tận cùng N. Các biến thể đột biến chèn khác của phân tử kháng thể bao gồm dạng dung hợp vào đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C của kháng thể đến enzym (ví dụ, đối với ADEPT) hoặc polypeptit làm tăng thời gian bán hủy trong huyết thanh của kháng thể.

6. *Biến thể glycosyl hóa*

Theo một số phương án nhất định, kháng thể được đề xuất trong đây được thay đổi để làm tăng hoặc làm giảm mức độ mà kháng thể được glycosyl hóa. Đột biến chèn hoặc xóa các vị trí glycosyl hóa đối với kháng thể có thể được thực hiện một cách thuận tiện bằng cách thay đổi trình tự axit amin sao cho một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa được tạo ra hoặc bị loại bỏ.

Trong trường hợp kháng thể này bao gồm vùng Fc, carbohydrat được gắn kết vào đó có thể được thay đổi. Các kháng thể tự nhiên được tạo ra bởi các tế bào động vật có vú đặc trưng bao gồm oligosacarit cấu trúc anten kép, mạch nhánh mà nhìn chung được gắn kết bởi một liên kết N vào Asn297 của vùng chức năng CH2 của vùng Fc. Xem, ví dụ, Wright và đồng tác giả *TIBTECH* 15: 26-32 (1997). Oligosacarit có thể bao gồm các carbohydrat khác nhau, ví dụ, manosa, N-axetyl glucosamin (GlcNAc), galactosa, và axit sialic, cũng như fucoza được gắn vào GlcNAc trong “phần thân” của oligosacarit cấu trúc anten kép. Theo một số phương án, các dạng cải biến của oligosacarit trong kháng thể theo đơn sáng chế này có thể được tạo ra để tạo các biến thể kháng thể có các thuộc tính được cải thiện nhất định.

Theo một số phương án, các biến thể kháng thể được đề xuất có cấu trúc carbohydrat mà không có fucoza được gắn (trực tiếp hoặc gián tiếp) vào vùng Fc. Ví dụ, lượng fucoza trong kháng thể như vậy có thể là từ 1% đến 80%, từ 1% đến 65%, từ 5% đến 65% hoặc từ 20% đến 40%. Lượng fucoza được xác định bằng cách tính toán lượng fucoza trung bình trong chuỗi đường ở Asn297, so với tổng lượng của tất cả các cấu trúc glyco được gắn kết với Asn 297 (ví dụ, các cấu trúc manosa phức hợp, lai và cao) đo được bằng phép đo phổ khối MALDI-TOF, ví dụ, như được mô tả trong WO 2008/077546. Asn297 để chỉ gốc

asparagin nằm ở khoảng vị trí 297 trong vùng Fc (cách đánh số Eu đối với các gốc vùng Fc); tuy nhiên, Asn297 cũng có thể nằm tại khoảng ± 3 axit amin xuôi dòng hoặc ngược dòng của vị trí 297, tức là, trong khoảng các vị trí 294 đến 300, do các thay đổi trình tự nhỏ ở kháng thể. Các biến thể fucosyl hóa như vậy có thể có chức năng ADCC cải thiện. Xem, ví dụ, Đơn Patent Mỹ số US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). Ví dụ về đơn liên quan đến biến thể kháng thể “khử fucosyl” hoặc “thiếu-fucoza” bao gồm: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki và đồng tác giả *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki và đồng tác giả *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). Các ví dụ về các dòng tế bào có khả năng sản xuất các kháng thể được khử fucosyl bao gồm các tế bào CHO Lec13 thiếu hụt về khả năng fucosyl hóa protein (Ripka và đồng tác giả *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); đơn Patent Mỹ số US 2003/0157108 A1, Presta, L; và WO 2004/056312 A1, Adams và đồng tác giả, đặc biệt ở Ví dụ 11), và dòng tế bào bất hoạt gen, như gen alpha-1,6-fucosyltransferaza, *FUT8*, tế bào CHO bất hoạt gen (xem, ví dụ, Yamane-Ohnuki và đồng tác giả *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. và đồng tác giả, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); và WO2003/085107).

Các biến thể kháng thể còn được đề xuất có oligosacarit chia đôi, ví dụ, trong đó oligosacarit cấu trúc anten kép được gắn kết vào vùng Fc của kháng thể bị chia đôi bởi GlcNAc. Các biến thể kháng thể như vậy có thể có mức fucosyl được giảm và/hoặc chức năng ADCC được cải thiện. Ví dụ về các biến thể kháng thể như vậy được mô tả, ví dụ, trong WO 2003/011878 (Jean-Mairet và đồng tác giả); Patent Mỹ số 6,602,684 (Umana và đồng tác giả); và US 2005/0123546 (Umana và đồng tác giả). Các biến thể kháng thể có ít nhất một gốc galactosa trong oligosacarit được gắn kết vào vùng Fc cũng được đề xuất. Các biến thể kháng thể như vậy có thể có chức năng CDC được cải thiện. Các biến thể kháng thể như vậy được mô tả, ví dụ, trong WO 1997/30087 (Patel và đồng tác giả); WO 1998/58964 (Raju, S.); và WO 1999/22764 (Raju, S.).

7. Biến thể vùng Fc

Theo một số phương án, một hoặc nhiều dạng cải biến axit amin có thể được đưa vào vùng Fc của kháng thể được đề xuất trong đây, nhờ đó tạo ra biến thể vùng Fc. Biến

thể vùng Fc có thể bao gồm trình tự vùng Fc của người (ví dụ, vùng Fc của IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4 của người) bao gồm dạng cải biến axit amin (ví dụ, đột biến thể) ở một hoặc nhiều vị trí axit amin.

Theo một số phương án, sáng chế dự tính biến thể kháng thể có một số nhưng không phải tất cả các chức năng hiệu ứng, các chức năng này làm cho biến thể đó trở thành ứng viên thích hợp cho các ứng dụng trong đó thời gian bán hủy của kháng thể *in vivo* là quan trọng, còn các chức năng tác động nhất định (như bổ thể và ADCC) là không cần thiết hoặc có hại. Các thử nghiệm độc tính tế bào *in vitro* và/hoặc *in vivo* có thể được thực hiện để xác nhận mức giảm/mức tiêu của hoạt tính CDC và/hoặc hoạt tính ADCC. Ví dụ, các thử nghiệm gắn kết thụ thể Fc (FcR) có thể được thực hiện để đảm bảo rằng kháng thể này không có khả năng liên kết FcγR (do đó có khả năng là không có hoạt tính ADCC), nhưng vẫn giữ khả năng gắn kết FcRn. Các tế bào sơ cấp dùng để điều hòa ADCC, các tế bào NK, chỉ biểu hiện FcγRIII, trong khi đó các bạch cầu đơn nhân to lại biểu hiện FcγRI, FcγRII và FcγRIII. Sự biểu hiện FcR trên các tế bào tạo huyết được tóm tắt trong bảng 3 ở trang 464 thuộc tài liệu: Ravetch và Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). Các ví dụ không giới hạn về các thử nghiệm *in vitro* để đánh giá hoạt tính đối với ADCC của phân tử quan tâm được mô tả trong Patent Mỹ số 5,500,362 (xem, ví dụ, Hellstrom, I. và đồng tác giả *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) và Hellstrom, I và đồng tác giả, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (xem Bruggemann, M. và đồng tác giả, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)). Theo cách khác, các phương pháp thử nghiệm không có hoạt tính phóng xạ có thể được sử dụng (ví dụ, xem thử nghiệm độc tính tế bào không có hoạt tính phóng xạ ACTI™ dùng cho phép đếm tế bào theo dòng (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA; và thử nghiệm độc tính tế bào không có hoạt tính phóng xạ CytoTox 96® (Promega, Madison, WI). Các tế bào hiệu ứng hữu dụng cho các thử nghiệm này bao gồm tế bào đơn nhân máu ngoại vi (peripheral blood mononuclear cell-PBMC) và các tế bào diệt tự nhiên (NK). Cách khác, hoặc ngoài ra, hoạt tính đối với ADCC của phân tử quan tâm có thể được đánh giá *in vivo*, ví dụ, trong mô hình động vật như được bộc lộ trong Clynes và đồng tác giả *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998). Các thử nghiệm gắn kết C1q cũng có thể được thực hiện để xác nhận rằng kháng thể không có khả năng gắn kết C1q và do đó không có hoạt tính CDC. Xem, ví dụ, ELISA gắn kết C3c và C1q trong WO 2006/029879 và WO 2005/100402. Để đánh giá quá trình hoạt hóa bổ thể, có thể thực hiện thử nghiệm CDC (ví dụ, xem Gazzano-Santoro và đồng

tác giả, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. và đồng tác giả, *Blood* 101:1045-1052 (2003); và Cragg, M.S. và M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). Các phương pháp xác định mức gắn kết FcRn và mức thanh thải/thời gian kỳ bán thải *in vivo* cũng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, xem Petkova, S.B. và đồng tác giả, *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

Các kháng thể có chức năng hiệu ứng giảm bao gồm những kháng thể có đột biến thể của một hoặc nhiều gốc trong số các gốc vùng Fc 238, 265, 269, 270, 297, 327 và 329 (Patent Mỹ số 6,737,056). Các thể đột biến Fc như vậy bao gồm các thể đột biến Fc có đột biến thể ở hai vị trí trở lên trong số các vị trí axit amin 265, 269, 270, 297 và 327, bao gồm cái gọi là thể đột biến Fc “DANA” có đột biến thể ở các gốc 265 và 297 thành alanin (Patent Mỹ số 7,332,581).

Các biến thể kháng thể nhất định có mức gắn kết vào các FcR tăng hoặc giảm được mô tả. (Xem, ví dụ, Patent Mỹ số 6,737,056; WO 2004/056312, và Shields và đồng tác giả, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001).)

Theo một số phương án, biến thể kháng thể bao gồm vùng Fc có một hoặc nhiều đột biến thể axit amin mà cải thiện ADCC, ví dụ, các đột biến thể ở các vị trí 298, 333, và/hoặc 334 của vùng Fc (cách đánh số EU đối với các gốc).

Theo một số phương án, các thay đổi được tạo ra ở vùng Fc mà đem lại khả năng gắn kết C1q và/hoặc độc tính tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC) được thay đổi (*tức là*, tăng hoặc giảm), ví dụ, như được mô tả trong Patent Mỹ số 6,194,551, WO 99/51642, và Idusogie và đồng tác giả *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).

Các kháng thể có thời gian bán thải tăng và khả năng gắn kết vào thụ thể Fc mới sinh (FcRn) được tăng, mà thụ thể Fc mới sinh này chịu trách nhiệm về việc chuyển các IgG của người mẹ sang bào thai (Guyer và đồng tác giả, *J. Immunol.* 117:587 (1976) và Kim và đồng tác giả, *J. Immunol.* 24:249 (1994)), được mô tả trong US2005/0014934A1 (Hinton và đồng tác giả). Các kháng thể đó bao gồm vùng Fc có một hoặc nhiều đột biến thể trong đó tăng khả năng gắn kết vùng Fc vào FcRn. Các biến thể Fc như vậy bao gồm các Fc có đột biến thể ở một hoặc nhiều gốc ở vùng Fc: 238, 252, 254, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 hoặc 434, ví dụ, đột biến thể ở gốc 434 của vùng Fc (ví dụ, Patent Mỹ số 7,371,826).

Cũng xem Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); Patent Mỹ số 5,648,260; Patent Mỹ số 5,624,821; và WO 94/29351 liên quan đến các ví dụ khác về biến thể vùng Fc.

Theo một số phương án, kháng thể được đề xuất theo Bảng trình tự, trong đó isotyp là IgG1 của người. Theo một số phương án, kháng thể được đề xuất theo Bảng trình tự, trong đó isotyp là IgG4 của người. Theo một số phương án, kháng thể được đề xuất theo Bảng trình tự, trong đó isotyp là IgG4 của người, trong đó có một đột biến duy nhất ở serin 228 thành prolin (S228P).

8. Các biến thể kháng thể được thao tác di truyền xystein

Theo một số phương án, có thể mong muốn tạo ra kháng thể được thao tác di truyền cystein, ví dụ, “kháng thể thioM”, trong đó một hoặc nhiều gốc của kháng thể được thay thế bằng gốc cystein. Theo các phương án cụ thể, các gốc được thế xảy ra ở các vị trí có thể tiếp cận được của kháng thể. Bằng cách thay thế các gốc đó bằng xystein, các nhóm thiol có tính phản ứng nhờ đó được đặt ở các vị trí có thể tiếp cận được của kháng thể và có thể được sử dụng để liên hợp kháng thể với các gốc khác, như các gốc thuốc hoặc các gốc thuốc-gốc liên kết, để tạo ra thể liên hợp miễn dịch, như được mô tả thêm trong đây. Theo một số phương án nhất định, một hoặc nhiều gốc bất kỳ trong số các gốc sau đây có thể được thế bằng cystein: V205 (đánh số Kabat) của chuỗi nhẹ; A118 (đánh số EU) của chuỗi nặng; và S400 (đánh số EU) của vùng Fc chuỗi nặng. Các kháng thể được thao tác di truyền xystein có thể được tạo ra như được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 7,521,541.

9. Dẫn xuất kháng thể

Theo một số phương án, kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này có thể được cải biến thêm để chứa các gốc không có protein bổ sung đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có sẵn. Các gốc thích hợp để tạo dẫn xuất kháng thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các polyme tan được trong nước. Các ví dụ không giới hạn về các polyme tan được trong nước bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polyetylen glycol (PEG), các copolyme của etylen glycol/propylen glycol, carboxymetylxenluloza, dextran, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon, poly-1, 3-dioxolan, poly-1,3,6-trioxan, copolyme etylen/anhydrit maleic, các axit polyamin (hoặc các homopolyme hoặc các copolyme ngẫu nhiên), và dextran hoặc poly(n-vinyl pyrrolidon)polyetylen glycol, các homopolyme propylen glycol, các copolyme propylen oxit/etylen oxit, các polyol được polyoxyetyl hóa (ví dụ, glyxerol),

rượu polyvinyl, và các hỗn hợp của chúng. Polyetylen glycol propionaldehyt có thể có nhiều ưu điểm trong việc sản xuất do độ ổn định của nó trong nước. Polyme có thể có trọng lượng phân tử bất kỳ, và có thể có dạng mạch nhánh hoặc không nhánh. Số polyme được gắn vào kháng thể có thể thay đổi, và nếu nhiều hơn một polyme được gắn, chúng có thể là các phân tử giống hoặc khác nhau. Nhìn chung, số polyme và/hoặc loại polyme được sử dụng để tạo dẫn xuất có thể được xác định dựa vào nhiều cân nhắc bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các thuộc tính hoặc chức năng cụ thể của kháng thể cần được cải thiện, không phụ thuộc vào việc dẫn xuất kháng thể sẽ được sử dụng trong liệu pháp trong các tình trạng đã được xác định, v.v.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các thể liên hợp của kháng thể và gốc không có protein có thể được gia nhiệt một cách chọn lọc bằng cách tiếp xúc với bức xạ. Theo một số phương án, gốc không có protein là ống nano cacbon (Kam và đồng tác giả, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)). Việc bức xạ có thể ở bước sóng bất kỳ, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các bước sóng mà không gây hại cho các tế bào thông thường, mà gia nhiệt gốc không có protein đến nhiệt độ mà tại nhiệt độ này các tế bào ở gần với gốc không có protein-kháng thể bị tiêu diệt.

B. Phương pháp tái tổ hợp

Các kháng thể có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp và chế phẩm tái tổ hợp, ví dụ, như được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4.816.567. Theo một số phương án, axit nucleic được phân lập mã hóa kháng thể kháng CD112R mô tả trong đây được đề xuất. Axit nucleic như vậy có thể mã hóa trình tự axit amin bao gồm VL và/hoặc trình tự axit amin bao gồm VH của kháng thể (ví dụ, chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng của kháng thể). Theo một số phương án, một hoặc nhiều vector (ví dụ, vector biểu hiện) bao gồm axit nucleic như vậy được đề xuất. Theo một số phương án khác, tế bào chủ chứa axit nucleic như vậy được đề xuất. Theo một phương án như vậy, tế bào chủ bao gồm (ví dụ, đã được biến nạp bởi): (1) vector chứa axit nucleic mã hóa trình tự axit amin bao gồm VL của kháng thể và trình tự axit amin bao gồm VH của kháng thể, hoặc (2) vector thứ nhất bao gồm axit nucleic mã hóa trình tự axit amin bao gồm VL của kháng thể và vector thứ hai bao gồm axit nucleic mã hóa trình tự axit amin bao gồm VH của kháng thể. Theo một số phương án, tế bào chủ là tế bào nhân thực, ví dụ như tế bào buồng trứng chuột lang Trung Quốc (CHO) hoặc tế bào bạch cầu (ví dụ, tế bào Y0, NS0, Sp20). Theo một số phương án, phương pháp tạo kháng thể kháng CD112R được đề xuất, trong đó phương

pháp này bao gồm nuôi cấy tế bào chủ chứa axit nucleic mã hóa kháng thể kháng, như đã nêu ở trên, trong các điều kiện thích hợp để biểu hiện kháng thể kháng, và tùy chọn thu hồi kháng thể từ tế bào chủ (hoặc môi trường nuôi cấy tế bào chủ).

Để sản xuất tái tổ hợp kháng thể kháng CD112R, axit nucleic mã hóa kháng thể, ví dụ, như được mô tả ở trên, được tách và gài vào một hoặc nhiều vector để tách dòng và/hoặc biểu hiện thêm trong tế bào chủ. Axit nucleic mã hóa như vậy có thể dễ dàng được tách và được giải trình tự bằng cách sử dụng các quy trình thông thường (ví dụ, bằng cách sử dụng các mẫu dò oligonucleotit mà có khả năng gắn kết đặc hiệu với các gen mã hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể).

Tế bào chủ thích hợp để tách dòng hoặc biểu hiện vector mã hóa kháng thể bao gồm tế bào nhân không điển hình hoặc tế bào nhân chuẩn được mô tả trong đây. Ví dụ, kháng thể có thể được tạo ra ở vi khuẩn, đặc biệt khi không cần glycosyl hóa và chức năng hiệu ứng Fc. Về sự biểu hiện của các mảnh kháng thể và polypeptit trong vi khuẩn, xem, ví dụ: Patent Mỹ số 5,648,237, 5,789,199 và 5,840,523. (Xem thêm Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Tập 248, (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), trang 245-254, mô tả sự biểu hiện của các mảnh kháng thể ở *E. coli*.) Sau khi biểu hiện, kháng thể có thể được tách từ bột nhão tế bào vi khuẩn trong phần hòa tan và có thể được tinh chế tiếp.

Ngoài các sinh vật nhân không điển hình, các vi sinh vật nhân chuẩn như nấm sợi hoặc nấm men là vật chủ tách dòng hoặc biểu hiện thích hợp đối với các vector mã hóa kháng thể, bao gồm nấm và chủng nấm men mà con đường glycosyl hóa đã được “biến đổi cho phù hợp với người”, dẫn đến việc sản xuất kháng thể với mô hình glycosyl hóa một phần của người hoặc hoàn toàn của người. Xem Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), và Li và đồng tác giả, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006).

Các tế bào chủ thích hợp để biểu hiện kháng thể được glycosyl hóa có nguồn gốc từ các vi sinh vật đa bào (động vật không xương sống hoặc có xương sống). Ví dụ về các tế bào của động vật không xương sống bao gồm các tế bào thực vật và tế bào côn trùng. Nhiều chủng virus trực khuẩn đã được xác định có thể được sử dụng cùng với tế bào côn trùng, đặc biệt là chuyển nạp các tế bào *Spodoptera ridgiperda*.

Tế bào thực vật nuôi cấy cũng có thể được sử dụng làm vật chủ. Xem, ví dụ, Patent Mỹ số 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, và 6,417,429 (mô tả công nghệ PLANTIBODIES™ để sản xuất kháng thể trong cây biến đổi gen).

Tế bào động vật có xương sống cũng có thể được sử dụng làm vật chủ. Ví dụ, các dòng tế bào động vật có vú được thích nghi để phát triển trong huyền phù có thể hữu dụng. Ví dụ về dòng tế bào chủ động vật có vú hữu dụng là dòng thận khỉ CV1 biến nạp bởi SV40 (COS-7); dòng phôi thận của người (tế bào 293 hoặc các tế bào 293 như mô tả, ví dụ, trong Graham và đồng tác giả, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)); tế bào thận chuột lang con (BHK); tế bào sertoli chuột (tế bào TM4 như mô tả, ví dụ, trong Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)); tế bào thận khỉ (CV1); tế bào thận khỉ xanh Châu Phi (VERO-76); tế bào ung thư biểu mô cổ tử cung của người (HELA); tế bào thận chó (MDCK; tế bào gan chuột trâu (BRL 3A); tế bào phổi người (W138); tế bào gan người (Hep G2); khối u tuyến vú chuột (MMT 060562); tế bào TRI, như mô tả, ví dụ, trong Mather và đồng tác giả, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982); tế bào MRC 5; và tế bào FS4. Các dòng tế bào chủ hữu dụng khác của động vật có vú bao gồm tế bào buồng trứng chuột lang Trung Quốc (CHO), bao gồm tế bào DHFR⁻ CHO (Urlaub và đồng tác giả, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216 (1980)); và dòng tế bào u tủy như Y0, NS0 và Sp2/0. Để xem xét một số dòng tế bào chủ của động vật có vú thích hợp cho việc sản xuất kháng thể, xem, ví dụ, Yazaki và Wu, *Methods in Molecular Biology, Tập 248* (BKC Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), trang 255-268 (2003).

C. Thể liên hợp miễn dịch

Sáng chế cũng đề xuất thể liên hợp miễn dịch bao gồm kháng thể kháng CD112R trong đây được liên hợp với một hoặc nhiều chất điều trị hoặc đồng vị phóng xạ khác.

Theo một số phương án, thể liên hợp miễn dịch bao gồm kháng thể như được mô tả trong bản mô tả này được tiếp hợp với một nguyên tử phóng xạ để tạo thành thể liên hợp phóng xạ. Một loạt isotop phóng xạ là sẵn có dùng cho việc sản xuất thể liên hợp phóng xạ. Ví dụ bao gồm At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² và isotop phóng xạ của Lu. Khi thể liên hợp phóng xạ được sử dụng cho việc phát hiện, nó có thể bao gồm nguyên tử phóng xạ dùng cho các nghiên cứu xạ hình, ví dụ, tc99m hoặc I123, hoặc một chất đánh dấu quay dùng cho phương pháp chụp cộng hưởng từ hạt nhân (NMR-nuclear

magnetic resonance) (còn được gọi là chụp cộng hưởng từ, mri), như iot-123, iot-131, indi-111, flo-19, cacbon-13, nitơ-15, oxy-17, gadolini, mangan hoặc sắt.

Các thể liên hợp của kháng thể có thể được tạo ra bằng cách sử dụng một loạt chất liên hợp protein hai chức năng như N-succinimidyl-3-(2-pyridyldithio) propionat (SPDP), succinimidyl-4-(N-maleimidomethyl) cyclohexan-1-carboxylat (SMCC), iminothiolan (IT), các dẫn xuất hai chức năng của imidoeste (như dimethyl adipimidat HCl), các este có hoạt tính (như disuccinimidyl suberat), các aldehyt (như glutaraldehyt), các hợp chất bis-azido (như bis (p-azidobenzoyl) hexandiamin), các dẫn xuất bis-diazoni (như bis-(p-diazonibenzoyl)-etylendiamin), các diisoxyanat (như toluen 2,6-diisoxyanat), và các hợp chất flo có hoạt tính bis (như 1,5-diflo-2,4-dinitrobenzen). Ví dụ, độc tố miễn dịch rixin có thể được điều chế như được mô tả trong Vitetta và đồng tác giả, *Science* 238:1098 (1987). Axit 1-isothioxyanatobenzyl-3-metyldietylen triaminpentaaxetic được đánh dấu cacbon-14 (MX-DTPA) là chất tạo chelat ví dụ để liên hợp nucleotit phóng xạ với kháng thể. Xem WO94/11026. Trình tự liên kết có thể là “trình tự liên kết có thể tách” tạo thuận lợi cho sự giải phóng được chất gây độc tế bào trong tế bào. Ví dụ, có thể sử dụng trình tự liên kết không bền với axit, trình tự liên kết nhạy cảm với peptidaza, trình tự liên kết không bền với ánh sáng, trình tự liên kết dimetyl hoặc trình tự liên kết chứa disulfua (Chari và đồng tác giả, *Cancer Res.* 52:127-131 (1992); Patent Mỹ số 5,208,020) có thể được sử dụng.

Các thể liên hợp miễn dịch hay ADC trong bản mô tả này rõ ràng là dự liệu, nhưng không giới hạn ở, các dạng tiếp hợp như vậy được điều chế bằng các chất phản ứng gắn kết ngang bao gồm, nhưng không giới hạn ở, BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, sulfo-EMCS, sulfo-GMBS, sulfo-KMUS, sulfo-MBS, sulfo-SIAB, sulfo-SMCC, và sulfo-SMPB, và SVSB (succinimidyl-(4-vinylsulfon)benzoat) mà các chất này sẵn có trên thị trường (ví dụ, từ hãng Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A).

D. Dược phẩm và chế phẩm

Dược phẩm hoặc chế phẩm chứa kháng thể kháng CD112R như được mô tả trong đây được bào chế bằng cách phối hợp kháng thể có độ tinh khiết mong muốn với một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng và/hoặc tá dược được dùng tùy chọn (*Remington's Pharmaceutical Sciences* tái bản lần thứ 16, Osol, A. Ed. (1980)), ở dạng chế phẩm đông khô hoặc dung dịch nước. Chất mang, chất pha loãng được dùng, và tá dược thường là

không độc với người dùng ở liều và nồng độ sử dụng, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở: nước tinh khiết, chất đệm như phosphat, xitrat, và axit hữu cơ khác; chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic và methionin; chất bảo quản (như octadexyldimethylbenzyl amoni clorua; hexametonium clorua; benzalkonium clorua; benzethonium clorua; phenol, rượu butyl hoặc benzyl; alkyl paraben như metyl hoặc propyl paraben; catechol; resorcinol; xyclohexanol; 3-pentanol; và m-cresol); polypeptit trọng lượng phân tử thấp (nhỏ hơn khoảng 10 gốc); protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc globulin miễn dịch; polyme thân nước như polyvinylpyrrolidon; axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, histidin, arginin, hoặc lysin; monosaccarit, disaccarit, và carbohydrat khác bao gồm glucoza, mannoza, hoặc dextrin; chất chelat hóa như EDTA; đường như sucroza, manitol, trehaloza hoặc sorbitol; đổi ion tạo muối như natri; phức kim loại (ví dụ phức Zn-protein); và/hoặc chất hoạt động bề mặt không ion hóa như polyetylen glycol (PEG). Chất mang được dùng ví dụ trong đây còn bao gồm các chất phân tán được chất gian bào như glycoprotein hyaluronidaza có hoạt tính trung tính tan được (sHASEGP), ví dụ, glycoprotein PH-20 hyaluronidaza tan được của người, như rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.). Một số sHASEGP ví dụ và phương pháp sử dụng, bao gồm rHuPH20, được mô tả trong Công bố Patent Mỹ số 2005/0260186 và 2006/0104968. Theo một khía cạnh, sHASEGP được kết hợp với một hoặc nhiều glycosaminoglycanaza bổ sung như chondroitinaza.

Các chế phẩm kháng thể đông khô ví dụ được mô tả trong Patent Mỹ số 6,267,958. Chế phẩm kháng thể dạng nước bao gồm chế phẩm được mô tả trong Patent Mỹ số 6,171,586 và WO2006/044908, chế phẩm trong tài liệu thứ hai bao gồm đệm histidin-axetat.

Các dược phẩm hoặc chế phẩm mô tả trong đây cũng có thể chứa nhiều hơn một thành phần hoạt động hoặc khi cần thiết cho chỉ định cụ thể đang được điều trị, tốt hơn là các thành phần hoạt tính này có các hoạt tính bổ trợ mà không gây ảnh hưởng bất lợi cho nhau. Các thành phần hoạt động như vậy thì có mặt một cách phù hợp kết hợp theo lượng mà hữu hiệu cho mục đích dự tính.

Các thành phần hoạt động có thể được giữ trong các vi nang được bào chế, ví dụ, bằng kỹ thuật tự giọt hoặc bằng phương pháp polyme hóa bề mặt, ví dụ, lần lượt đối với các viên vi nang hydroxymethylxenluloza hoặc gelatin và các viên vi nang poly-(methylmetacrylat), trong các hệ phân phối thuốc dạng keo (ví dụ, các hạt liposom, vi cầu

albumin, thể vi nhũ tương, hạt nano và viên nang nano) hoặc trong thể nhũ tương thô. Các kỹ thuật như vậy được bộc lộ trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences, tái bản lần thứ 16, Osol, A., Ed., (1980).

Các chế phẩm giải phóng chậm có thể được bào chế. Các ví dụ thích hợp về chế phẩm giải phóng chậm bao gồm các chất nền bán thấm của các polyme kỵ nước dạng rắn chứa kháng thể này, mà các chất nền là ở dạng vật dụng được tạo hình, ví dụ, màng, hoặc vi nang.

Các chế phẩm hoặc chế phẩm được sử dụng để sử dụng *in vivo* nói chung là vô trùng. Quy trình tiệt trùng có thể được tiến hành dễ dàng bằng cách lọc qua màng lọc vô trùng.

E. Phương pháp điều trị

Kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể kháng CD112R được đề xuất trong đây có thể được sử dụng trong các phương pháp điều trị. Trong suốt bản mô tả này, khi bàn về “kháng thể”, cũng nên hiểu rõ rằng cũng dự tính là bao gồm chế phẩm chứa kháng thể.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD112R sử dụng làm thuốc chữa bệnh. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD112R sử dụng để nâng cao, tăng và/hoặc duy trì phản ứng miễn dịch chống khối u ở đối tượng có khối u. Theo một số phương án, khối u là ung thư. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD112R sử dụng để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng CD112R để sử dụng trong việc tăng cường tương tác giữa CD226 với CD112.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng kháng thể kháng CD112R trong quá trình sản xuất hoặc bào chế thuốc. Theo một số phương án, thuốc là để sử dụng để tăng cường, tăng và/hoặc duy trì phản ứng miễn dịch chống khối u ở đối tượng có khối u. Theo một số phương án, khối u là ung thư. Theo một số phương án, thuốc là để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, thuốc là để tăng cường tương tác của CD226 với CD112.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh và/hoặc rối loạn mà mong muốn chặn CD112R. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tăng cường, tăng và/hoặc duy trì phản ứng miễn dịch chống khối u ở đối tượng có khối u, trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng kháng thể CD112R như được mô

tả trong đây. Theo một số phương án, khối u là ung thư. Theo một số phương án, các phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng mắc bệnh ung thư được đề xuất bao gồm việc sử dụng kháng thể kháng CD112R như được mô tả trong đây. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tăng cường tương tác của CD226 với CD112 ở đối tượng, tùy chọn mắc bệnh ung thư, trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng kháng thể kháng CD112R như được mô tả trong đây.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm bớt một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn liên quan đến protein CD112R; hoặc kháng thể kháng CD112R hoặc được phẩm chứa kháng thể kháng CD112R để làm giảm bớt một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn liên quan đến protein CD112R (như bệnh hoặc rối loạn bất kỳ được mô tả trong đây, ví dụ, bệnh ung thư). Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp giảm số các triệu chứng hoặc mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn liên quan đến protein CD112R; hoặc kháng thể kháng CD112R hoặc được phẩm chứa kháng thể kháng CD112R để làm giảm số lượng các triệu chứng hoặc mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn liên quan đến protein CD112R (như bệnh hoặc rối loạn bất kỳ được mô tả trong đây, ví dụ, bệnh ung thư). Theo một phương án cụ thể, triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn liên quan đến protein CD112R là khối u và giảm là sự giảm kích thước của khối u, khối u không phát triển hoặc loại bỏ khối u.

Kháng thể được mô tả trong đây có thể được sử dụng, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh ung thư được đề xuất, trong đó phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu của kháng thể được mô tả trong đây cho đối tượng. Theo một số phương án, kháng thể có thể khởi động hoặc tăng cường phản ứng miễn dịch ở đối tượng, như phản ứng miễn dịch đặc hiệu với kháng nguyên. Theo một số phương án, kháng thể có thể kích thích hoạt động của tế bào T. Theo một số phương án, kháng thể có thể ức chế sự phát triển của ít nhất một khối u ở đối tượng.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng này một lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể CD112R mô tả trong đây, sao cho đối tượng được điều trị. Có thể sử dụng đơn độc kháng thể CD112R. Ngoài ra, kháng thể CD112R có thể được sử dụng cùng với chất khác, như được mô tả thêm sau đây.

Bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư có khối u rắn hoặc bệnh u ác tính về máu (ví dụ, khối u lỏng).

Ví dụ không hạn chế về bệnh ung thư để điều trị bao gồm bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư phổi tế bào vảy không nhỏ (NSCLC-squamous non-small cell lung cancer), NSCLC không vảy, u thần kinh đệm, bệnh ung thư dạ dày ruột, ung thư thận (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào trong), ung thư buồng trứng, ung thư gan, ung thư trực kết tràng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư thận (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào thận (RCC-renal cell carcinoma)), ung thư tiền liệt tuyến (ví dụ, ung thư biểu mô tuyến tiền liệt tuyến kháng hocmon), ung thư tuyến giáp, u nguyên bào thần kinh, ung thư tụy, u nguyên bào đệm (đa u nguyên bào đệm), ung thư cổ tử cung, ung thư dạ dày, ung thư bàng quang, u gan, ung thư vú, ung thư biểu mô kết tràng, và ung thư đầu và cổ (hoặc ung thư biểu mô), ung thư đường dạ dày, khối u tế bào mầm, sacôm nhi, yếu tố diệt tự nhiên xoang mũi, u melanin (ví dụ, u melanin ác tính di căn, như u melanin ác tính da hoặc trong mắt), ung thư xương, ung thư da, ung thư tử cung, ung thư vùng hậu môn, ung thư tinh hoàn, ung thư biểu mô ống dẫn trứng, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô âm đạo, ung thư biểu mô âm hộ, ung thư thực quản, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, sacôm mô mềm, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, khối u rắn trẻ nhỏ, ung thư niệu quản, ung thư biểu mô bề thận, khối u hệ thần kinh trung ương (CNS-central nervous system), u lympho CNS nguyên phát, tăng tạo mạch khối u, khối u trực cột sống, ung thư não, u thần kinh đệm thân não, u tuyến yên, sacôm Kaposi, ung thư biểu bì, ung thư tế bào vảy, u lympho tế bào T, ung thư do môi trường bao gồm bệnh ung thư do amiăng, ung thư do virus hoặc ung thư do nguồn gốc virus (ví dụ, virus gây bệnh u nhú ở người (khối u liên quan đến HPV hoặc có nguồn gốc từ HPV)), và các bệnh máu ác tính có nguồn gốc từ hai dòng tế bào máu chính, tức là, dòng tế bào tủy (sản xuất bạch cầu hạt, hồng cầu, tiểu cầu, đại thực bào và dưỡng bào) hoặc dòng tế bào lympho (sản xuất tế bào B, T, NK và huyết tương), như tất cả các dạng bệnh bạch cầu, u lympho, và u tủy, ví dụ, bệnh bạch cầu cấp tính, mãn tính, lympho bào và/hoặc tủy bào, như bệnh bạch cầu cấp tính (ALL-acute leukemia), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML-acute myelogenous leukemia), bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính (CLL-chronic lymphocytic leukemia), và bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính (CML-chronic myelogenous leukemia), AML không biệt hóa (M0), bệnh bạch cầu nguyên tủy bào (M1), bệnh bạch cầu nguyên tủy bào (M2; với

gây thành thực tế bào), bạch cầu tiền tủy bào (M3 hoặc biến thể M3 [M3V]), bệnh bạch cầu đơn nhân tủy bào (M4 hoặc biến thể M4 với chứng tăng bạch cầu ưa eosin [M4E]), bệnh bạch cầu đơn nhân (M5), bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu-nguyên tủy bào (M6), bệnh bạch cầu nguyên bào nhân khổng lồ (M7), sacôm bạch cầu hạt được phân lập, và u lục; u lympho, như u lympho Hodgkin (HL), u lympho không phải Hodgkin (NHL-non-Hodgkin's lymphoma), bệnh máu ác tính tế bào B, ví dụ, u lympho tế bào B, u lympho tế bào T, u lympho tương bào lympho, u lympho tế bào B bạch cầu đơn nhân to, u lympho mô lympho liên quan đến niêm mạc (MALT-mucosa-associated lymphoid tissue), u lympho tế bào lớn thoái biến (ví dụ, Ki 1+), u lympho/bệnh bạch cầu tế bào T người trưởng thành, u lympho tế bào vỏ, u lympho tế bào T nguyên bào mạch miễn dịch, u lympho tâm mạch, u lympho tế bào T ruột, u lympho tế bào B trung thất nguyên phát, u lympho nguyên bào lympho-T tiền chất, nguyên bào lympho-T; và u lympho/bệnh bạch cầu (T-Lbly/T-ALL), u lympho tế bào T ngoại vi, u lympho nguyên bào lympho, bệnh tăng sinh lympho sau cấy ghép, u lympho mô bào chuẩn, u lympho hệ thần kinh trung ương nguyên phát, u lympho lan tỏa nguyên phát, u lympho tế bào B, u lympho nguyên bào lympho (LBL), khối u tạo máu của dòng tế bào tạo huyết, bệnh bào cầu nguyên bào lympho cấp tính, u lympho tế bào B lớn khuếch tán, u lympho Burkitt, u lympho nang, u lympho mô bào khuếch tán (DHL-diffuse histiocytic lymphoma), u lympho nguyên bào lớn miễn dịch, u lympho nguyên bào lympho B tiền chất, u lympho tế bào T da (CTLC-cutaneous T cell lymphoma) (cũng có tên là u sùi dạng nấm hoặc hội chứng Sezary), và u lympho tương bào lympho (LPL-lymphoplasmacytoid lymphoma) với macroglobulin máu Waldenstrom; u tủy, như u tủy IgG, u tủy chuỗi nhẹ, u tủy không tiết, u tủy âm ý (cũng có tên là u tủy không đau), u tương bào đơn độc, và đa u tủy, bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL-chronic lymphocytic leukemia), u lympho tế bào lông; khối u tạo huyết của dòng tủy bào, khối u của nguồn trung mô, bao gồm sacôm xơ và sacôm cơ vân; u tinh seminom, ung thư biểu mô phôi, khối u thần kinh trung ương và thần kinh ngoại biên, bao gồm u tế bào hình sao, u bao sợi thần kinh; u của dòng trung mô, bao gồm sacôm xơ, sacôm cơ vân và sacôm xương; và các khối u khác, bao gồm u melanin, bệnh khô da nhiễm sắc tố, u gai sừng, u tinh seminom, ung thư nang tuyến giáp và ung thư biểu mô phôi, khối u tạo máu của dòng bạch huyết, ví dụ khối u tế bào T và tế bào B, bao gồm nhưng không giới hạn ở các rối loạn bệnh tế bào T như bệnh bạch cầu tiền lympho-T (T-PLL - T-prolymphocytic leukemia), bao gồm kiểu tế bào nhỏ và tế bào dạng não; bệnh bạch cầu lympho bào hạt lớn

(LGL-large granular lymphocyte) kiểu tế bào T; u lympho gan lách T-NHL a/d; u lympho tế bào T ngoại vi/sau-tuyến ức (phân typ đa dạng và nguyên bào miễn dịch); u lympho tế bào T mạch trung tâm (mũi); ung thư đầu hoặc cổ, ung thư thận, ung thư trực tràng, ung thư tuyến giáp; u lympho tủy cấp tính, cũng như kết hợp bất kỳ của các bệnh ung thư trên. Các phương pháp được mô tả trong đây cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư di căn, bệnh ung thư không thể chữa khỏi, kháng thuốc (ví dụ, bệnh ung thư kháng các liệu pháp miễn dịch trước đó, ví dụ, với kháng thể chặn CTLA-4 hoặc PD-1) và/hoặc bệnh ung thư tái phát.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể mô tả trong đây được sử dụng cho đối tượng mắc bệnh ung thư có biểu hiện đáp ứng không đủ với, hoặc tăng nặng triển đối với phương pháp điều trị trước, ví dụ, việc điều trị trước đó là bằng dược chất điều trị bệnh ung thư miễn dịch hoặc liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án, bệnh ung thư kháng thuốc hoặc kháng với phương pháp điều trị trước đó, về bản chất là kháng hoặc không nhận (ví dụ, kháng với chất đối kháng con đường PD-1), hoặc gặp phải tình trạng không đáp ứng hoặc kháng thuốc. Ví dụ, kháng thể mô tả trong đây có thể được sử dụng cho đối tượng không đáp ứng hoặc đáp ứng không đủ với liệu pháp đầu tiên hoặc những người có bệnh tăng nặng sau khi điều trị, ví dụ, điều trị bằng chất đối kháng con đường kháng PD-1, đơn độc hoặc kết hợp với một liệu pháp khác (ví dụ, với liệu pháp chất đối kháng con đường kháng PD-1). Theo các phương án khác, kháng thể mô tả trong đây được sử dụng cho những đối tượng trước đó chưa dùng chất ung thư miễn dịch (tức là chưa được điều trị bằng), ví dụ, chất đối kháng con đường PD-1.

F. Kết hợp

Các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với các tác nhân khác trong một liệu pháp. Ví dụ, kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng đồng thời với ít nhất một chất điều trị bổ sung (ví dụ, bao gồm cả việc sử dụng liệu pháp thứ hai).

Theo một số phương án, chọn đích là con đường ức chế độc lập bổ sung hoặc các kết hợp của chúng có khả năng dẫn đến sự hoạt hóa tế bào miễn dịch được tăng cường hơn nữa ngoài liệu pháp đơn trị liệu.

Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung hoặc tác nhân thứ hai là tác nhân hóa trị liệu, chất cố định opsonin, chất tiêu tế bào T điều hòa (“Treg”), chất đối kháng của đích

không phải CD112R, hoặc chất chủ vận của đích không phải CD112R. Theo một số phương án nhất định, tác nhân thứ hai là tác nhân hóa trị liệu mô tả trong đây hoặc tác nhân hóa trị liệu bất kỳ đã biết. Theo một số phương án, tác nhân thứ hai là chất cố định opsonin, trong đó chất cố định opsonin là kháng thể mà không phải là kháng thể kháng CD112R chọn đích là tế bào ung thư hoặc khối u. Theo một số phương án, tác nhân thứ hai là tác nhân tiêu Treg mô tả trong đây hoặc tác nhân tiêu Treg bất kỳ đã biết. Theo một số phương án, tác nhân thứ hai là chất đối kháng với đích không phải là CD112R. Theo một số phương án, tác nhân thứ hai là chất chủ vận của đích không phải là CD112R.

Trong một số trường hợp, tác nhân thứ hai chọn đích là một con đường ức chế độc lập, như, ví dụ, con đường liên quan đến PD-1, PD-L1, CTLA-4, Lag-3 hoặc TIM-3. Theo một số phương án, chất thứ hai đối kháng với một hoặc nhiều PD-1, PD-L1, CTLA-4, Lag-3 và TIM-3. Các chất đối kháng thích hợp để sử dụng trong liệu pháp kết hợp mô tả trong đây, bao gồm nhưng không giới hạn, phối tử, kháng thể (ví dụ, kháng thể đơn dòng và kháng thể đặc hiệu kép), và các chất đa hóa trị. Theo một phương án, chất đối kháng là protein dung hợp, ví dụ, protein dung hợp Fc, như AMP-244. Theo một số phương án, chất đối kháng PD-1 là kháng thể kháng PD-1 hoặc kháng PD-L1.

Kháng thể kháng PD-1 ví dụ là nivolumab (BMS-936558) hoặc kháng thể bao gồm các CDR hoặc các vùng biến đổi của một trong các kháng thể 17D8, 2D3, 4H1, 5C4, 7D3, 5F4 và 4A11 được mô tả trong WO 2006/121168. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 là MK-3475 (Lambrolizumab) được mô tả trong WO2012/145493; AMP-514 được mô tả trong WO 2012/145493; hoặc PDR001. Các kháng thể PD-1 đã biết khác và các chất ức chế PD-1 khác bao gồm các kháng thể được mô tả trong WO 2009/014708, WO 03/099196, WO 2009/114335, WO 2011/066389, WO 2011/161699, WO 2012/145493, Patent Mỹ số 7,635,757 và 8,217,149, và Công bố Patent Mỹ số 2009/0317368. Kháng thể kháng PD-1 bất kỳ được bộc lộ trong WO2013/173223 cũng có thể được sử dụng. Kháng thể kháng PD-1 cạnh tranh về gắn kết với và/hoặc gắn kết với cùng một epitop trên PD-1 như một trong các kháng thể này cũng có thể được sử dụng trong các phương pháp điều trị kết hợp.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 hữu dụng cho liệu pháp kết hợp là BMS-936559 (được gọi là 12A4 trong WO 2007/005874 và Patent Mỹ số 7.943.743), hoặc kháng thể bao gồm CDR hoặc các vùng biến đổi của 3G10, 12A4, 10A5, 5F8, 10H10, 1B12, 7H1, 11E6, 12B7 và 13G4, được mô tả trong Công bố PCT số WO 07/005874 và

Patent Mỹ số 7,943,743. Trong một số phương án, kháng thể kháng PD-L1 là MEDI4736 (còn được gọi là durvalumab và thuốc kháng B7-H1), MPDL3280A (còn được gọi là atezolizumab và RG7446), MSB0010718C (còn được gọi là avelumab; WO2013/79174), hoặc rHigM12B7. Kháng thể kháng PD-L1 bất kỳ bậc lộ trong WO2013/173223, WO2011/066389, WO2012/ 145493, Patent Mỹ số 7,635,757 và 8,217,149 và Công bố Mỹ số 2009/145493 cũng có thể được sử dụng. Các kháng thể kháng PD-L1 cạnh tranh với và/hoặc gắn kết với cùng một epitop như của kháng thể bất kỳ trong số này cũng có thể được sử dụng trong các phương pháp điều trị kết hợp.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể CD112R theo sáng chế có thể được sử dụng với chất đối kháng CTLA-4, ví dụ, kháng thể kháng CTLA-4. Theo một phương án, kháng thể kháng CTLA-4 là kháng thể được chọn từ nhóm: Yervoy® (ipilimumab hoặc kháng thể 10D1, mô tả trong Công bố PCT số WO 01/14424), tremelimumab (trước đây là ticilimumab, CP-675,206), kháng thể đơn dòng hoặc kháng thể kháng CTLA-4 được mô tả trong công bố bất kỳ sau đây: WO 98/42752; WO 00/37504; Patent Mỹ số US 6,207,156; Hurwitz và đồng tác giả (1998) Pro. Natl. Acad. Sci. USA 95(17): 10067-10071; Camacho và đồng tác giả (2004) J. Clin. Oncology 22(145): Dòng kháng thể số 2505 (kháng thể CP-675206); và Mokyr và đồng tác giả (1998) Cancer Res. 58:5301-5304. Kháng thể kháng CTLA-4 bất kỳ được bậc lộ trong WO2013/173223 cũng có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, kháng thể CD112R theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng LAG-3 (cũng được gọi trong đây và ở các tài liệu khác là LAG3). Ví dụ về kháng thể kháng LAG3 bao gồm kháng thể bao gồm các CDR hoặc các vùng biến đổi của các kháng thể 25F7, 26H10, 25E3, 8B7, 11F2 hoặc 17E5, được mô tả trong Công bố Patent Mỹ số US2011/0150892, WO10/19570 và WO2014/008218. Theo một phương án, kháng thể kháng LAG-3 là BMS-986016. Các kháng thể kháng LAG-3 được công nhận theo phương pháp nghệ thuật khác có thể được sử dụng bao gồm IMP731 và IMP-321, được mô tả trong US 2011/007023, WO08/132601 và WO09/44273. Các kháng thể kháng LAG-3 cạnh tranh với và/hoặc gắn kết với cùng một epitop như của bất kỳ kháng thể nào trong số này cũng có thể được sử dụng trong các phương pháp điều trị kết hợp.

Theo một số phương án, việc chọn đích hai hoặc nhiều thụ thể TIGIT, CD96 và CD112R đồng thời làm tăng sự truyền tín hiệu qua trung gian CD226 hơn liệu pháp đơn kháng CD112R. Do đó, theo một số phương án, hợp chất thứ hai là chất đối kháng TIGIT và/hoặc CD96. Các chất đối kháng thích hợp để sử dụng trong liệu pháp hỗn hợp mô tả

trong đây, bao gồm nhưng không giới hạn, phối tử, kháng thể (ví dụ, kháng thể đơn dòng và kháng thể đặc hiệu kép), và các chất đa hóa trị.

Theo một số phương án, các thành viên của họ gen PVR được điều hòa tăng trên các tế bào khối u và có thể biểu hiện các đặc tính thúc đẩy khối u nội tại. Việc chọn đích các thành viên bổ sung của họ gen PVR kết hợp với kháng thể kháng CD112R dẫn đến tăng cường độ nhạy cảm với các khối u hơn liệu pháp đơn. Do đó, theo một số phương án, tác nhân thứ hai được chọn từ một hoặc nhiều chất đối kháng PVRL1, PVRL2, PVRL3, PVRL4 và CD155. Các chất đối kháng thích hợp để sử dụng trong liệu pháp hỗn hợp được mô tả trong đây, bao gồm nhưng không giới hạn ở, phối tử, kháng thể (ví dụ, kháng thể đơn dòng và kháng thể đặc hiệu kép), và các chất đa hóa trị.

Chất chủ vận STING gây ra sự hoạt hóa tế bào miễn dịch tự nhiên, dẫn đến tăng khả năng bắt mỗi tế bào T và triệu tập các tế bào miễn dịch đi vào vi môi trường khối u. Việc chọn đích chất chủ vận STING kết hợp với CD112R có khả năng dẫn đến sự gia tăng hơn nữa trong việc triệu tập và hoạt hóa tế bào T và tế bào NK.

Sự gia tăng thực bào qua trung gian kháng thể kháng CD47 có thể dẫn đến sự gia tăng sự trình diện của các kháng nguyên có nguồn gốc ung thư bởi đại thực bào đối với tế bào T. Việc điều trị kết hợp bằng kháng thể kháng CD47 và kháng thể kháng CD112R, như kháng thể kháng CD112R đề xuất trong đây tạo cơ hội để tăng cường các đáp ứng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên ung thư và được đề cập đầy đủ trong đây.

Adenosin, thông qua các thụ thể adenosin biểu hiện trên các tế bào miễn dịch, ức chế sự hoạt hóa tế bào T và tế bào NK. Các kháng thể kháng CD39 ức chế việc tạo ra adenosin bằng cách ngăn chặn sự thủy phân của adenosin triphosphat (ATP). Việc điều trị kết hợp với kháng thể kháng CD39 và kháng thể kháng CD112R, như kháng thể kháng CD112R được đề xuất trong đây, tạo cơ hội để nâng cao hơn nữa liệu pháp CD112R bằng cách ức chế quá trình truyền tín hiệu tế bào qua trung gian adenosin trong các tế bào miễn dịch.

Xytokin có thể điều biến hiệu quả sự hoạt hóa tế bào T và tế bào NK. IL-27 là một xytokin ức chế miễn dịch mà ức chế các đáp ứng qua trung gian tế bào T và tế bào NK. Các kháng thể kháng IL-27 tạo cơ hội để tăng cường liệu pháp CD112R bằng cách hạn chế sự truyền tín hiệu xytokin ức chế miễn dịch trong các tế bào miễn dịch. Do đó, việc điều

trị kết hợp với kháng thể kháng IL-27 và kháng thể kháng CD112R, như kháng thể kháng CD112R đề xuất trong đây, được đề xuất.

Các kháng thể trong đây cũng có thể được cung cấp trước, về cơ bản cùng với hoặc sau các phương thức điều trị khác, ví dụ, phẫu thuật, hóa trị, xạ trị hoặc sử dụng một sinh phẩm, như kháng thể điều trị khác. Theo một số phương án, bệnh ung thư đã tái phát hoặc tiến triển sau một liệu pháp được chọn từ phẫu thuật, hóa trị, và xạ trị hoặc kết hợp của chúng. Ví dụ, kháng thể CD112R như được mô tả trong đây có thể được sử dụng như một liệu pháp bổ trợ khi có nguy cơ có thể có các di căn nhỏ và/hoặc để giảm nguy cơ tái phát.

Để điều trị bệnh ung thư, hỗn hợp có thể được sử dụng cùng với một hoặc nhiều chất chống ung thư bổ sung, như chất hóa trị liệu, chất ức chế tăng trưởng, vacxin chống ung thư như vacxin liệu pháp gen, chất chống hình thành mạch và/hoặc thành phần chống ung thư.

Theo một số phương án, thuốc chống viêm có thể được sử dụng cùng với sự kết hợp này, như steroid hoặc thuốc chống viêm không steroid (NSAID-non-steroidal anti-inflammatory drug). Trong trường hợp mong muốn làm cho các tế bào tăng sinh bất thường kết hợp với hoặc trước khi điều trị bằng kháng thể CD112R mô tả trong đây, hormone và steroid (bao gồm các chất tương tự tổng hợp), như 17a-etinylestradiol, diethylstilbestrol, testosterone, prednison, fluoxymesteron, dromostanolon propionat, testolacton, megestrolaxetat, metylprednisolon, metyl-testosteron, prednisolon, triamcinolon, clotrianisen, hydroxyprogesteron, aminoglutethimide, estramustin, medroxyprogesteroneaxetat, leuprolide, flutamide, Toremifen, ZOLADEX®, cũng có thể được sử dụng cho đối tượng. Khi sử dụng các phương pháp hoặc chế phẩm mô tả trong đây, tác nhân khác sử dụng để điều biến sự phát triển hoặc di căn của khối u trong thiết kế lâm sàng, như thuốc chống nôn, cũng có thể được sử dụng như mong muốn.

Các liệu pháp hỗn hợp như đã đề cập ở trên bao gồm việc sử dụng kết hợp (trong đó hai hoặc nhiều chất điều trị được bao gồm trong cùng một công thức hoặc chế phẩm riêng biệt), và việc sử dụng riêng biệt, trong trường hợp đó, việc sử dụng kháng thể theo sáng chế có thể xảy ra trước, đồng thời, và/hoặc sau đó, sử dụng chất hoặc các chất điều trị bổ sung. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng CD112R và sử dụng chất điều trị bổ sung xảy ra trong vòng khoảng một tháng, hoặc trong khoảng một, hai hoặc ba tuần, hoặc trong khoảng một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu ngày, của nhau.

Kháng thể theo sáng chế (và chất điều trị bổ sung bất kỳ) có thể được sử dụng bởi phương tiện thích hợp bất kỳ, bao gồm đường dùng ngoài đường tiêu hóa, trong phổi, và trong mũi, và, nếu muốn điều trị tại chỗ, sử dụng đường tiêm. Truyền qua đường ngoài đường tiêu hóa bao gồm đường tiêm trong bắp, tiêm tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng hoặc tiêm dưới da. Liều lượng có thể theo đường dùng thích hợp nào, *ví dụ* tiêm, như tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da, một phần tùy thuộc vào việc sử dụng là ngắn hạn hay mãn tính. Các phác đồ dùng thuốc khác nhau bao gồm nhưng không giới hạn ở một hoặc nhiều lần sử dụng trong các thời điểm khác nhau, dùng thuốc tiêm liều lớn, và truyền theo nhịp được dự tính trong đây.

Các kháng thể theo sáng chế có thể được bào chế, định liều, và sử dụng theo cách phù hợp với thực hành y tế tốt. Các yếu tố cần xem xét trong bối cảnh này bao gồm rối loạn bệnh cụ thể đang được điều trị, động vật có vú cụ thể đang được điều trị, tình trạng lâm sàng của từng đối tượng, nguyên nhân gây ra rối loạn bệnh, vị trí phân phối chất, phương pháp điều trị, phác đồ điều trị, và các yếu tố khác mà các bác sỹ đã biết. Như được sử dụng trong đây, “liều chia nhỏ” là sự chia liều đơn vị hoặc tổng liều hàng ngày thành hai hoặc nhiều liều, ví dụ, hai hoặc nhiều lần sử dụng đơn vị liều duy nhất. Kháng thể có thể được sử dụng dưới dạng “liều chia nhỏ”.

Kháng thể không cần phải nhưng tùy chọn được bào chế tùy chọn với một hoặc nhiều chất hiện đang được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị rối loạn bệnh được đề cập. Lượng có hiệu quả của các chất khác như vậy phụ thuộc vào lượng kháng thể có trong được phẩm hoặc chế phẩm, loại rối loạn bệnh hoặc phương pháp điều trị, và các yếu tố khác được bàn luận ở trên. Chúng thường được sử dụng với liều giống nhau và với đường dùng như mô tả trong đây, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 99% liều được mô tả trong đây, hoặc với liều bất kỳ và theo đường dùng bất kỳ được xác định theo kinh nghiệm/lâm sàng là phù hợp. Theo một số phương án, kháng thể được đề xuất trong chế thức để giải phóng tức thì và chất còn lại được bào chế để giải phóng kéo dài hoặc ngược lại.

G. Vật phẩm sản xuất

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, vật phẩm sản xuất chứa các vật liệu hữu ích cho việc điều trị, phòng và/hoặc chẩn đoán các rối loạn bệnh mô tả ở trên được đề xuất. Vật phẩm sản xuất này bao gồm vật chứa và nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng trên hoặc đi kèm vật chứa đó. Các vật chứa thích hợp bao gồm, ví dụ, chai, lọ, ống tiêm, túi đựng dung

dịch IV, v.v.. Các vật chứa này có thể được tạo thành từ nhiều loại vật liệu như thủy tinh hoặc nhựa. Vật chứa giữ chế phẩm mà chính nó hoặc kết hợp với chế phẩm khác hữu hiệu cho việc điều trị, phòng và/hoặc chẩn đoán tình trạng bệnh và có thể có lỗ cắm vào cạnh vô trùng (ví dụ, vật chứa có thể là túi dịch tiêm tĩnh mạch hoặc lọ có một nút chặn có thể đâm xuyên được bằng kim tiêm dưới da). Ít nhất một hoạt chất trong dược phẩm là kháng thể theo sáng chế. Nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng thể hiện rằng chế phẩm này được sử dụng cho việc điều trị tình trạng được chọn. Hơn nữa, vật phẩm sản xuất có thể bao gồm (a) vật chứa thứ nhất với một chế phẩm chứa trong đó, trong đó chế phẩm này bao gồm kháng thể theo sáng chế; và (b) vật chứa thứ hai có một chế phẩm chứa trong đó, trong đó chế phẩm này chứa chất gây độc tế bào hoặc chất điều trị khác. Vật phẩm sản xuất theo phương án này của sáng chế còn có thể bao gồm tờ hướng dẫn đóng gói chỉ ra rằng chế phẩm này có thể được sử dụng để điều trị một tình trạng cụ thể. Ngoài ra, hoặc theo cách khác, vật phẩm sản xuất còn có thể bao gồm vật chứa thứ hai (hoặc thứ ba) chứa dung dịch đệm được dụng, như nước kim hãm vi khuẩn dùng để pha tiêm (bacteriostatic water for injection-BWFI), dung dịch muối đệm phosphat, dung dịch Ringer và dung dịch dextroza. Vật phẩm sản xuất còn có thể bao gồm các vật liệu khác thích hợp theo quan điểm thương mại và người sử dụng, bao gồm cả các dung dịch đệm khác, chất pha loãng, bộ lọc, kim tiêm và bơm tiêm.

Hiểu rằng sản phẩm bất kỳ ở trên đều có thể bao gồm thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế thay cho hoặc bổ sung cho kháng thể kháng CD112R.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Tạo kháng thể kháng CD112R

Các kháng nguyên được đánh mã sinh học bằng Bộ công cụ EZ-Link Sulfo-NHS-Biotinylation của Pierce. F(ab')₂ kháng kappa-FITC dê (LC-FITC), ExtrAvidin-PE (EA-PE) và Streptavidin-AF633 (SA-633) lần lượt thu được từ các hãng Southern Biotech, Sigma và Molecular Probe. Cột tách Streptavidin MicroBeads và MACS LC được mua từ Miltenyi Biotec. IgG-PE dê kháng người (Human-PE) được lấy từ Southern Biotech.

Nghiên cứu chính.

Tám thư viện nấm men tổng hợp ngẫu nhiên của con người, mỗi thư viện trong số ~ 109 đa dạng đã được nhân giống như đã mô tả trước đây (xem, ví dụ, Y. Xu và đồng tác giả, Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. PEDS 26.10, 663-

70 (2013); WO2009036379; WO2010105256; và WO2012009568). Đối với hai vòng lựa chọn đầu tiên, kỹ thuật phân loại hạt từ tính sử dụng hệ thống Miltenyi MACS đã được thực hiện, như đã mô tả trước đây (xem, ví dụ, Siegel và đồng tác giả, High efficiency recovery and epitope-specific sorting of an scFv yeast display library." *J Immunol Methods* 286(1-2), 141-153 (2004).) Ngắn gọn, tế bào nấm men (~10¹⁰ tế bào/thư viện) được ủ với 1,5 ml kháng nguyên Fc-dung hợp biotin hóa 10nM trong 15 phút ở 30°C trong đệm rửa (nước muối đệm phosphat (PBS)/albumin huyết thanh bò 0,1% (BSA)). Sau khi rửa một lần với 40ml đệm rửa đá lạnh, viên tế bào được tạo hỗn dịch lại trong 20mL đệm rửa, và Streptavidin MicroBeads (500µl) được bổ sung vào nấm men và ủ trong 15 phút ở 4°C. Tiếp theo, nấm men được tạo viên, tạo hỗn dịch lại trong dung dịch đệm rửa 20mL, và được nạp lên trên cột Miltenyi LS. Sau khi nạp 20mL này, cột được rửa 3 lần với 3mL đệm rửa. Sau đó, cột được loại bỏ khỏi từ trường, và nấm men được rửa giải bằng 5mL môi trường tăng trưởng và sau đó nuôi cấy qua đêm. Các vòng lựa chọn sau được thực hiện bằng phương pháp đo tế bào dòng chảy. Khoảng 2×10^7 nấm men được tạo viên, rửa ba lần bằng đệm rửa, và ủ ở 30°C với nồng độ giảm dần của kháng nguyên biotin hóa (từ 100 đến 1nM) trong điều kiện cân bằng, hoặc với thuốc thử tiêu tế bào đa đặc hiệu (PSR) để loại bỏ các kháng thể không đặc hiệu khỏi vùng chọn lọc. Đối với sự tiêu PSR, các thư viện được ủ với dung dịch pha loãng 1:10 của thuốc thử PSR biotin hóa như đã mô tả trước đây (xem, ví dụ, Y. Xu và đồng tác giả, Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. *PEDS* 26.10, 663-70 (2013).) Sau đó, nấm men được rửa hai lần bằng đệm rửa và nhuộm bằng LC-FITC (pha loãng 1:100) và SA-633 (pha loãng 1:500) hoặc EAPE (pha loãng 1:50) thuốc thử thứ cấp trong 15 phút ở 4°C. Sau khi rửa hai lần với đệm rửa, các viên tế bào được tạo hỗn dịch lại trong 0,3mL đệm rửa và chuyển sang các ống phân loại có nắp lọc. Các lựa chọn sử dụng áp suất ái lực để chọn và phân tách các kháng thể có ái lực cao hơn được thực hiện bằng cách cạnh tranh với kháng nguyên lạnh (tức là, không được gắn nhãn).

Việc phân loại được thực hiện bằng máy phân loại FACS ARIA (BD Biosciences) và các cổng phân loại được xác định để chọn ra các kháng thể có các đặc tính mong muốn. Các vòng chọn được lặp lại cho đến khi thu được một nhóm có với tất cả các đặc điểm mong muốn. Sau vòng phân loại cuối cùng, nấm men được phết và các khuẩn lạc riêng lẻ được lấy để xác định đặc điểm.

Xáo trộn lô chuỗi nhẹ.

Quy trình đa dạng hóa chuỗi nhẹ được sử dụng trong giai đoạn tìm hiểu sơ bộ để phát hiện và cải thiện thêm các kháng thể.

Quy trình đa dạng hóa lô chuỗi nhẹ: Các chuỗi nặng từ một đầu ra chọn thuần khiết được chiết từ nấm men thông qua PCR và chuyển thành thư viện chuỗi nhẹ với độ đa dạng là 5×10^6 . Các lựa chọn được thực hiện với một vòng MACS và ba vòng FACS như được mô tả trong nghiên cứu trên đối tượng thuần khiết. Trong các vòng FACS khác nhau, các thư viện đã được xem xét về sự liên kết PSR, và áp suất ái lực bằng cách chuẩn độ kháng nguyên xuống 0,5nM. Việc phân loại được thực hiện để thu được một quần thể với các đặc điểm mong muốn.

Tối ưu hóa kháng thể

Việc tối ưu hóa kháng thể được thực hiện bằng cách đưa tính đa dạng vào các vùng biến đổi chuỗi nặng như được mô tả sau đây.

Lựa chọn CDRH1 và CDRH2: CDRH3 của kháng thể đơn lẻ đã được tái tổ hợp thành một thư viện được tạo sẵn có các biến thể CDRH1 và CDRH2 có độ đa dạng 1×10^8 và các phép chọn được thực hiện với một vòng MACS và ba vòng FACS như được mô tả trong nghiên cứu ban đầu. Trong các vòng FACS khác nhau, các thư viện đã được xem xét về sự gắn kết PSR, phản ứng chéo của chuỗi và áp suất ái lực bằng cách chuẩn độ hoặc áp suất ái lực bằng cách tạo phức trước kháng nguyên với Fab gốc hoặc IgG gốc để làm giàu trình tự gắn kết có ái lực cao hơn IgG gốc. Việc phân loại được thực hiện để thu được một nhóm với các đặc điểm mong muốn.

Sản xuất và tinh chế kháng thể

Các dòng nấm men được nuôi cấy đến bão hòa và sau đó được gây cảm ứng trong 48 giờ ở 30°C bằng cách lắc. Sau khi cảm ứng, tế bào nấm men được tạo viên và thu hoạch phần nổi trên mặt để tinh chế. IgG được tinh chế bằng cách sử dụng cột Protein A và rửa giải bằng axit axetic, độ pH=2,0. Các mảnh Fab được tạo ra bằng cách phân cắt papain và tinh chế qua KappaSelect (GE Healthcare LifeSciences).

Phép đo KD ForteBio

Các phép đo ái lực ForteBio được thực hiện trên Octet RED384 nói chung như đã mô tả trước đây (xem, ví dụ, Estep và đồng tác giả, High throughput solution-based

measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning. *Mabs* 5(2), 270-278 (2013)). Ngắn gọn, các phép đo ái lực ForteBio được thực hiện bằng cách nạp trực tuyến các IgG lên cảm biến AHQ. Các cảm biến được cân bằng ngoại tuyến trong đệm thử nghiệm trong 30 phút và sau đó được theo dõi trực tuyến trong 60 giây để thiết lập đường cơ sở. Các cảm biến với các IgG đã nạp được tiếp xúc với kháng nguyên 100nM trong 3 phút, và sau đó được chuyển sang đệm thử nghiệm trong 3 phút để đo tốc độ phân ly. Tất cả động học được phân tích bằng mô hình gắn kết 1:1.

Thử nghiệm phân khoảng epitop/chặn phối tử ForteBio

Việc chặn phối tử/phân khoảng epitop được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm chặn chéo định dạng kẹp tiêu chuẩn. IgG hoặc thụ thể kháng đích đối chứng được nạp lên trên cảm biến AHQ và các vị trí gắn kết Fc còn trống trên cảm biến đã bị chặn bằng kháng thể IgG1 của người không liên quan (không phải đích). Sau đó, các cảm biến được tiếp xúc với kháng nguyên đích 100nM, tiếp theo là kháng thể kháng đích thứ hai. Sự gắn kết bổ sung bởi kháng thể thứ hai sau khi kết hợp kháng nguyên chỉ ra một epitop trống (không phải là chất cạnh tranh), trong khi không có sự gắn kết nào chỉ ra sự chặn epitop (chặn phối tử hoặc chất cạnh tranh).

Thử nghiệm động học Biacore

Đối với các phép đo dựa trên Biacore, kháng nguyên được ghép cộng hóa trị với chip C1 bắt giữ kháng Fc chuột bằng cách sử dụng kit ghép nối amine (GE Healthcare Bio-Sciences). Sự gắn kết giữa kháng nguyên và chuẩn độ gấp ba lần năm điểm của kháng thể bắt đầu ở 27nM được đo trong 300 giây. Sau đó, sự phân ly giữa kháng nguyên và kháng thể được đo trong 3600 giây. Số liệu động học được phân tích và điều chỉnh trên toàn bộ bằng cách sử dụng mô hình gắn kết 1:1.

Ví dụ 2. Kháng thể kháng CD112R gắn kết với CD112R.

Về thử nghiệm gắn kết tế bào

Khả năng của các kháng thể kháng CD112R để gắn kết với CD112R biểu hiện trên tế bào đánh giá. 1×10^5 tế bào Jurkat (dòng tế bào bạch cầu tế bào T cấp tính, ATCC # TIB-152) là kiểu đại hoặc được thao tác di truyền để biểu hiện quá mức CD112R người (Jurkat-CD112R OE) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa 96 lỗ đáy chữ V và được nhuộm bằng kháng thể kháng CD112R hoặc chất đối chứng isotyp IgG1 (0,63µg/mL) trong 1 giờ

ở 4°C. Tế bào được rửa hai lần bằng PBS + FCS 2% và tạo hỗn dịch lại với kháng thể kháng IgG Fc của người của Alexa Fluor® 647 (Biolegend, Cat#409320) pha loãng tỷ lệ 1: 100 trong PBS + FCS 2% và ủ ở 4°C trong 30 phút. Các tế bào sau đó được rửa hai lần và tạo hỗn dịch lại trong PBS + FCS 2%. Dữ liệu tế bào được thu thập bằng cách sử dụng LSRT Fortessa X-20 (BD Biosciences) và phân tích bằng phần mềm FlowJo (Tree Star).

Kết quả được mô tả trong **Fig.1**. Định lượng sự gắn kết kháng thể với tế bào Jurkat-CD112R OE được đánh giá bằng mật độ huỳnh quang trung bình hình học (gMFI) của tín hiệu Alexa Fluor® 647. Những kết quả này chứng minh rằng các kháng thể kháng CD112R gắn kết với các tế bào biểu hiện CD112R. Tóm tắt về sự gắn kết kháng thể được trình bày trong Bảng 2.

Ví dụ 3. Các kháng thể kháng CD112R ngăn chặn CD112 gắn kết với các tế bào biểu hiện CD112R.

Trong thử nghiệm chặn tế bào

Khả năng của các kháng thể kháng CD112R trong việc ngăn chặn CD112 gắn kết với các tế bào biểu hiện CD112R đã được đánh giá. 1×10^5 tế bào Jurkat (dòng tế bào bệnh bạch cầu tế bào T cấp tính, ATCC # TIB-152) được thao tác di truyền để biểu hiện quá mức CD112R người (Jurkat-CD112R OE) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa đáy chữ V 96 lỗ và nhuộm với các dung dịch pha loãng dần của kháng thể kháng CD112R hoặc đối chứng isotyp IgG1 (nồng độ cao nhất, 10µg/mL) trong 1 giờ ở 4°C. Tế bào được rửa sạch hai lần với PBS + FCS 2% và tạo hỗn dịch lại với CD112 gắn thẻ his và biotin hóa của người (3µg/mL) (BPS Bioscience, #71234) và PE Streptavidin (5µg/mL) (Biolegend, #405204) trong PBS + FCS 2% và được ủ trong 2 giờ ở 4°C. Các tế bào sau đó được rửa hai lần và tạo hỗn dịch lại trong PBS + FCS 2%. Dữ liệu tế bào được thu thập bằng cách sử dụng LSRT Fortessa X-20 (BD Biosciences) và phân tích bằng phần mềm FlowJo (Tree Star).

Kết quả được mô tả trong **Fig.2A** và Bảng 2. Định lượng CD112 gắn kết với các tế bào được đánh giá bằng mật độ huỳnh quang trung bình hình học (gMFI) của tín hiệu PE và được thể hiện là phần trăm ức chế. Phần trăm ức chế được tính là $[100 - ((\text{MFI mẫu thử nghiệm} / \text{MFI tối đa}) * 100\%)]$. Kết quả này chứng minh rằng kháng thể kháng CD112R ức chế khả năng của CD112 để gắn kết với các tế bào biểu hiện CD112R theo kiểu phụ thuộc liều. Tóm tắt về sự gắn kết và chặn kháng thể được trình bày trong Bảng 2.

Khả năng chặn CD112R của kháng thể kháng CD112R ở người cũng được đánh giá bằng ELISA. Tóm lại, các đĩa Nunc Maxisorp 96 lỗ được bao bởi 1µg/mL protein dung hợp CD112R-hIgG4 trong PBS qua đêm ở 4°C. Các đĩa sau đó được rửa 6X với PBS + Tween-20 0,01% (PBST) và sau đó được chặn bằng PBS 200µl + BSA 1% trong 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi chặn, các tấm được rửa 6X bằng PBST. Tiếp theo, 100µl kháng thể kháng CD112R trong PBS + BSA 1% được thêm vào ở nồng độ bắt đầu cuối cùng là 10µg/mL, với độ pha loãng dần 4 lần. Các đĩa được ủ ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Tiếp theo, các đĩa được rửa 6X bằng PBST và sau đó được ủ với protein CD112 Fc 1µg/ml (R&D Systems, Cat# 9317-N2-050) được biotin hóa bằng kit biotin hóa sulfo-NHS (Thermo Fisher, Cat# 21925) trong PBS 100µl + BSA 1% trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, các đĩa được rửa 6 lần với PBST và sau đó được ủ với streptavidin-HRP (Biolegend, Cat# 405210) pha loãng trong PBS + 1% BSA theo hướng dẫn của nhà sản xuất trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau quá trình ủ này, các đĩa sau đó được rửa 6X bằng PBST và tăng màu với cơ chất TMB (Life Technologies, Cat# 002023). Phản ứng được dừng lại bởi một thể tích dung dịch dừng tương đương (Life Technologies, Cat# SS04). Độ hấp thụ ở bước sóng 450 nm (O.D.450) được đo trên đầu đọc đĩa SpectraMax.

Kết quả được mô tả trong **Fig.2B** và **Bảng 2**. Các kết quả này chứng minh rằng các kháng thể kháng CD112R chặn CD112R người gắn kết với CD112 người. Phần trăm ức chế được tính là $[100 - ((\text{O.D.450 mẫu thử nghiệm} / \text{O.D.450 tối đa}) * 100\%)]$ Giá trị O.D.450 tối đa được định nghĩa là độ hấp thụ ở bước sóng 450nm khi không có kháng thể.

Bảng 2: Tóm tắt về sự gắn kết và chặn kháng thể

Kháng thể	Jurkat gMFI (số lần tăng so với isotyp)	Jurkat gMFI - CD112R biểu hiện quá mức (OE) (số lần tăng so với isotyp)	Giá trị IC50 của sự chặn CD112 trên Jurkat-CD112R OE (ng/mL)	Mức ức chế tối đa sự chặn CD112 trên Jurkat-CD112R OE (%)	ELISA ức chế tối đa sự chặn CD112 (%)

Kháng thể 2	4,7	63,9	0,83	94,1	97,0
Kháng thể 5	3,8	63,3	0,17	97,0	97,4
Kháng thể 10	4,6	55,7	0,69	96,8	96,3
Kháng thể 15	4	53,2	0,51	97,9	97,0
Kháng thể 32	2,5	27,9	23,57	96,0	75,1
Kháng thể 33	3,4	34,2	21,89	97,4	78,8
Kháng thể 34	3,8	33,8	13,22	96,9	80,0
Kháng thể 35	3,3	32,1	16,19	97,4	81,7
Kháng thể 36	3,5	31	24,37	97,5	86,2
Kháng thể 38	3,8	51,7	0,19	95,5	97,2
Kháng thể 44	4,8	46,9	0,81	97,7	96,8
Kháng thể 46	4,2	23,8	16,22	95,5	97,6
Kháng thể 58	4,5	37,3	2,8	96,3	97,3

Ví dụ 4. Kháng thể kháng CD112R tăng cường khả năng diệt tế bào qua tế bào NK.

Thử nghiệm độc tính tế bào NK

Để xác định ảnh hưởng của kháng thể kháng CD112R người đối với độc tính tế bào qua trung gian tế bào NK, tế bào NK của người được nuôi cấy đồng thời với tế bào đích

REH (dòng tế bào bạch cầu lympho cấp tính không phải tế bào T/B, ATCC # CRL-8286) trong sự có mặt của kháng thể kháng CD112R hoặc isotyp đối chứng.

Ngắn gọn, tế bào NK được phân tách từ PBMC của ba người cho khỏe mạnh thông qua chọn lọc âm tính (kit tách tế bào NK Easysep™, Stemcell #17955) và hoạt hóa trong 16 giờ với IL-2 (10 đơn vị/mL) (Peprotech #200-02) và IL-12 (20 ng/mL (Peprotech #200-12) trong RPMI + FBS 10% + Penixilin-Streptomycin (R10) 1% (ThermoFisher). Tế bào REH được rửa sạch, tạo hỗn dịch lại trong PBS (ThermoFisher) và dán dấu bởi tím CellTrace™ (CTV) (ThermoFisher # C34557) trong 12 phút ở 37° C. Sau đó, các tế bào REH được rửa bằng PBS + 10% FBS và sau đó được tạo hỗn dịch lại trong R10. Sau khi hoạt hóa, tế bào NK được rửa và tạo huyền phù lại trong R10. $2,5 \times 10^5$ tế bào NK và 5×10^4 tế bào REH được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa đáy phẳng 96 lỗ để có tỷ lệ tế bào đích-tế bào hiệu ứng là 5:1. Kháng thể kháng CD112R và kháng thể IgG1 isotyp được pha loãng trong R10 và cũng bổ sung vào mỗi lỗ ở nồng độ cuối là 10 µg/mL. Mỗi điều kiện đã được chạy lặp hai lần. Các đĩa này sau đó được ủ trong 4 giờ ở 37°C. Sau đó, các tế bào được rửa sạch và ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút trong bóng tối với thuốc nhuộm phát hiện khả năng sống 7-AAD (1 µg/mL) (Biolegend # 420404) để đánh dấu đặc hiệu tế bào chết. Dữ liệu về khả năng sống của tế bào được thu thập bằng cách sử dụng LSRFortessa X-20 (BD Biosciences) và được phân tích bằng phần mềm FlowJo (Tree Star). Tế bào REH chết được xác định là tế bào dương tính kép với CTV và 7-AAD.

Kết quả được trình bày trong **Fig.3**. Độ tính tế bào (phần trăm-trên isotyp) được tính bằng ((phần trăm chết của thử nghiệm trừ phần trăm isotyp chết chia cho phần trăm isotyp chết) x 100. Điều trị tế bào NK bằng từng kháng thể kháng CD112R mô tả trong đây dẫn đến tăng độ tính tế bào qua trung gian tế bào chống lại tế bào REH so với đối chứng isotyp) Các kết quả này chứng minh rằng kháng thể kháng CD112R tăng cường sự diệt tế bào qua trung gian tế bào NK.

Ví dụ 5. Kháng thể kháng CD112R tăng cường sự hoạt hóa theo hướng kháng nguyên của tế bào T CD8+.

Thử nghiệm tế bào T CD8+ đặc hiệu kháng nguyên.

Ảnh hưởng của các kháng thể kháng CD112R lên sự hoạt hóa theo hướng kháng nguyên của tế bào T CD8+ được đánh giá. Dòng tế bào T CD8+ đặc hiệu cytomegalovirut (CMV) hạn chế HLA-A * 0201 nguyên phát (Astarte Biologics # 1049, Lot # 3782DE17)

được ủ với tế bào Colo205 xung peptit (dòng tế bào ung thư biểu mô tuyến ruột kết, ATCC # CCL-222) trong sự có mặt của kháng thể kháng CD112R hoặc isotyp đối chứng.

Ngắn gọn, tế bào T cụ thể CMV được rã đông, rửa và tạo hỗn dịch lại trong X-VIVO 10 (ThermoFisher # BW04380Q). 2×10^4 tế bào T CMV được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa đáy tròn 96 lỗ và để yên trong 4 giờ ở 37°C . Sau thời gian nghỉ ban đầu, 5×10^4 tế bào Colo205 và peptit CMV pp65 (1 ng/mL) (Anaspec # AS-63937) được bổ sung vào mỗi lỗ. Tiếp theo, kháng thể kháng CD112R và isotyp được pha loãng trong X-VIVO 10 và bổ sung vào mỗi lỗ ở nồng độ cuối là $10\mu\text{g/mL}$. Mỗi điều kiện đã được chạy lặp hai lần. Sau đó, các đĩa được ủ trong 16 giờ ở 37°C . Chất nổi bề mặt từ mỗi lỗ được thu hoạch và đưa vào chu kỳ đông lạnh/rã đông trước đánh giá cytokin. Sau khi rã đông, các chất nổi bề mặt thử nghiệm được pha loãng tỷ lệ 1:5 trong X-VIVO 10 và interferon gamma (IFNg) sau đó được đo trong chất nổi bề mặt của thử nghiệm bằng thử nghiệm dòng kênh hạt từ tính tế bào T CD8+ của người Luminex (Millipore Sigma # HCD8MAG-15K) và chạy trên Millipore FlexMap 3D.

Kết quả được trình bày trong **Fig.4**. Điều kiện thử nghiệm mức IFNg được định lượng dựa trên đường cong chuẩn được tạo ra với nồng độ IFNg đã xác định. Tế bào T CD8+ được xử lý bằng kháng thể kháng CD112R số 2 và 5 gây ra việc tiết IFNg nhiều hơn so với quan sát được với isotyp đối chứng. Các kết quả này chứng minh rằng kháng thể kháng CD112R tăng cường sự hoạt hóa tế bào T CD8+ theo hướng kháng nguyên.

Ví dụ 6. Sự kết hợp của kháng thể kháng CD112R chuột và kháng thể kháng TIGIT chuột có tác dụng điều trị trên mô hình khối u CT-26 của chuột.

Hiệu quả in vivo của sự chặn kết hợp CD112R và Tigit

Hiệu quả của việc phong tỏa CD112R và TIGIT dưới dạng các tác nhân đơn lẻ và kết hợp đã được thử nghiệm trên mô hình khối u chuột đồng gen ung thư biểu mô tuyến ruột kết CT26. Chuột cái Balb/c 7 tuần tuổi (Charles River Laboratories, #028) được cấy dưới da $0,1 \times 10^6$ tế bào CT26.WT (ATCC #CRL-2638) trong 0,1 mL chất nền ủ 50%. Các con chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm mỗi nhóm 10 con chuột (tổng số 40 con chuột) theo cách phân tầng ở khoảng thể tích khối u $80\text{-}120\text{ mm}^3$ và được điều trị hai lần hằng tuần trong hai tuần bằng cách tiêm trong màng bụng như trong Bảng 3.

Bảng 3: Chi tiết nhóm điều trị

Nhóm	Phương pháp điều trị 1		Phương pháp điều trị 2	
	Kháng thể	Liều ($\mu\text{g}/\text{chuột}$)	Kháng thể	Liều ($\mu\text{g}/\text{chuột}$)
Isotyp	Isotyp 1	500	Isotyp 2	500
CD112R	Isotyp 1	500	Kháng CD112R	500
TIGIT	Kháng TIGIT	500	Isotyp 2	500
CD112R+TIGIT	Kháng CD112R	500	Kháng TIGIT	500

Thể tích khối u được đo 2-3 ngày một lần cho đến khi khối u đạt đến kích thước giới hạn IACUC ($<2000\text{mm}^3$).

Bảng 4: Chi tiết về kháng thể

Nhóm	Dòng
Isotyp 1	Dòng C1.18.4, isotyp đối chứng IgG2a chuột
Isotyp 2	Isotyp đối chứng IgG người đa dòng
Kháng Tigit	10A7, IgG2a chuột
Kháng CD112R	IgG4 kháng CD112R người

Kết quả được trình bày trong **Fig.5**. Biểu đồ mô tả thể tích khối u trung bình của mỗi nhóm điều trị dưới dạng hàm số của thời gian. Kết quả chứng minh rằng sự kết hợp giữa kháng CD112R với kháng TIGIT có hiệu quả làm giảm sự phát triển của khối u so với động vật được điều trị bằng isotyp trong khi các liệu pháp đơn kháng CD112R hoặc kháng TIGIT không có tác dụng hoặc chỉ có tác dụng khiêm tốn trong việc giảm sự phát triển của khối u. Trong khi kháng CD112R đơn độc không thể hiện tác dụng trong thử nghiệm này, các thí nghiệm khác được trình bày trong đây cho thấy lợi ích của thuốc đơn trị liệu kháng CD112R. Ví dụ, hãy xem Fig.9.

Ví dụ 7. Tăng biểu hiện của CD112R trong PBMC sau khi hoạt hóa kháng CD3.

CD112R được điều hòa tăng trong PBMC được hoạt hóa in vitro

Để xác định ảnh hưởng của sự hoạt hóa tế bào đối với sự biểu hiện CD112R, PBMC của người được kích thích *in vitro* bằng kháng thể kháng CD3. Tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC-Peripheral blood mononuclear cell) từ những người cho khỏe mạnh được phân tách từ lớp trung gian (Research Blood Components). Lớp trung gian riêng biệt được xử lý riêng biệt. 15mL lớp phủ bóng được bổ sung vào mỗi ống hình nón 50 mL (Corning # 430290) và pha loãng với 15mL PBS (ThermoFisher # 14190144) + EDTA 2mM (Fisher Scientific # BP2482-500) để có tổng thể tích mỗi ống là 30mL. Lớp trung gian đã pha loãng được phủ lên bằng 14 mL Ficollpaque (GE Healthcare Life Science # 17-544203) và được quay ly tâm ở tốc độ 2000 vòng/phút trong 20 phút ở nhiệt độ phòng và dừng đột ngột. Gradient phân pha được thu thập và rửa hai lần bằng PBS + EDTA 2mM. Tế bào được phân lập được đếm và tạo hỗn dịch lại ở mức $2,5 - 5 \times 10^7$ tế bào/mL trong DMSO 10% (Sigma-Aldrich #472301) + FBS 90% bất hoạt nhiệt (ThermoFisher #16140-071).

PBMC đông lạnh được rã đông nhanh và tạo hỗn dịch lại trong môi trường RPMI bổ sung, chứa RPMI + GlutaMax (1x) (ThermoFisher # 61870-036), FBS 10% bất hoạt nhiệt, dung dịch axit amin không thiết yếu 1x MEM (ThermoFisher # 15140-122), 1mM natri pyruvat (ThermoFisher # 11360070), 100 U/mL Pen/Strep (ThermoFisher # 15140-122), 1x 2-mercaptoetanol (ThermoFisher # 21985023), 10mM Hepes (ThermoFisher # 15630-080). PBMC được phân lập được rửa, đếm và tạo hỗn dịch lại ở nồng độ $0,5 \times 10^6$ tế bào/mL. 1×10^6 tế bào trên mỗi lỗ được đặt trong đĩa đáy phẳng 24 lỗ (Corning #3526) và được kích thích bởi $0,25\mu\text{g/mL}$ kháng thể kháng CD3 (dòng UCHT1, Biolegend #300414). Tế bào được thu thập tại các mốc thời gian đã chỉ định, rửa trong đệm FACS có chứa 1x PBS, FBS 2% và EDTA 2mM, và được chuyển vào đĩa đáy chữ V 96 lỗ (Costar # 3894) để nhuộm kháng thể.

Các tế bào được quay lắng ở tốc độ 1500 vòng/phút trong 3 phút và phần nổi bề mặt được loại bỏ bằng cách lắc nhẹ. Các tế bào được tạo hỗn dịch lại trong đệm FACS và được ủ trong 1 giờ ở 4°C với kháng thể sơ bộ trong **Bảng 5** như sau:

Bảng 5:

Kháng thể	Dòng	Công ty
CD3-A700	SK7	Biolegend # 344822

CD8-FITC	RPA-T8	Biolegend # 301006
CD4-PEcy7	RPA-T4	Biolegend # 300511
CD19-PEdazzle	HIB19	Biolegend # 302251
NKp46-PE	9E2	Biolegend # 331907
CD11b-BV785	ICRF44	Biolegend # 301345
PD1 -BV421	EH12.1	Biolegend #565935
CD226-BV711	DX11	BD Biosciences # 564796
CD112R	Nội bộ	Nội bộ
IgG Fc của người	HP6017	Biolegend #409320

Tế bào được rửa hai lần và ủ trong 30 phút ở 4°C với kháng thể kháng IgG liên hợp với Alexa 647 được pha loãng 1:100 (dòng HP6017, Biolegend #409320). Tế bào được rửa một lần bằng dung dịch đệm FACS và nhuộm bằng thuốc nhuộm thử độ sống Aqua sống/chết pha loãng 1:500 trong 1x PBS (Thermofisher # L34966) trong 10 phút ở 4°C. Tế bào được rửa sạch một lần và thu trực tiếp trên máy đo dòng tế bào X-20 Fortessa (BD Biosciences). Dữ liệu được phân tích bằng Flowjo (TreeStar) và lăng kính Graphpad (phần mềm Graphpad).

Kết quả được mô tả trong **Fig.6**. Định lượng mức gắn kết kháng thể CD112R được đánh giá bằng mật độ huỳnh quang trung bình hình học (gMFI) của tín hiệu Alexa Fluor® 647 của loại tế bào được chỉ định. Sự gắn kết kháng CD112R được mô tả là số lần tăng trên âm tính (FON, (gMFI của CD112R chia cho gMFI của isotyp)). Các kết quả này chứng minh rằng sự biểu hiện CD112R tăng trên tế bào NK và tế bào T sau khi hoạt hóa kháng CD3.

Ví dụ 8. Kháng thể kháng CD112R tăng cường sự phân hủy tế bào NK trong nuôi cấy đồng thời tế bào khối u.

Để xác định ảnh hưởng của kháng thể kháng CD112R đối với sự suy giảm qua trung gian tế bào NK, tế bào NK của người được nuôi cấy với tế bào đích Raji (dòng tế bào ung bạch huyết Burkitt, ATCC # CCL-86) đã được tải nạp trước đó với lentivirus để biểu hiện CD112 (Origene, # RC213693L2), trong sự có mặt của kháng thể 35, 38, 44 và isotyp đối chứng.

Tóm lại, tế bào NK được phân tách và gộp từ PBMC của ba người cho khỏe mạnh thông qua chọn lọc âm tính (kit phân tách tế bào NK Easysep™, Stemcell # 17955) và được nuôi cấy trong 16 giờ trong DMEM + FBS 10% + Penixilin-Streptomycin (D10) 1% (ThermoFisher). Sau khi ủ qua đêm ở 37°C, tế bào NK được rửa và tạo hỗn dịch lại trong D10. Tế bào Raji.CD112 được thu hoạch, rửa và sau đó được tạo hỗn dịch lại trong D10. 1×10^5 tế bào NK và 5×10^4 tế bào Raji.CD112 được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa đáy phẳng 96 lỗ để có tỷ lệ tế bào đích-tế bào hiệu ứng là 2:1. Các kháng thể kháng CD112R và kháng thể đối chứng isotyp IgG1 được pha loãng trong D10 và bổ sung vào mỗi lỗ ở nồng độ ban đầu 10 µg/mL, với các nồng độ pha loãng dần 10 lần. Mỗi điều kiện đã được chạy lặp hai lần. Kháng thể PE kháng CD107a (Biolegend, # 328608) và Monensin (Biolegend, # 420701) cũng được bổ sung vào mỗi lỗ ở nồng độ chỉ định của nhà sản xuất. Thẻ tích cuối cùng của mỗi lỗ là 200 µl. Các đĩa này sau đó được ủ trong 4 giờ ở 37°C. Sau 4 giờ, các kháng thể kháng CD3 FITC (Biolegend, # 300306) và kháng NKp46 APC (Biolegend # 331914) được pha loãng trong D10 và 50 µl được bổ sung vào mỗi lỗ. Sau đó, các đĩa này được ủ thêm 30 phút ở 4°C để nhuộm màu. Tế bào sau đó được chuyển sang đĩa đáy chữ V và rửa hai lần và tạo hỗn dịch lại trong PBS + FBS 2%. Dữ liệu được thu thập bằng máy đo tế bào dòng LSRFortessa X-20 (BD Biosciences) và được phân tích bằng phần mềm FlowJo (Tree Star). Sự phân hủy NK được định nghĩa là tần số của tế bào CD107a⁺ trong công lympho bào CD3⁺ NKp46⁺.

Kết quả được trình bày trong **Fig.7**. Việc xử lý tế bào NK bằng kháng thể kháng CD112R được mô tả trong đây dẫn đến sự tăng phân hủy NK, được đo bằng phương pháp nhuộm CD107a, so với đối chứng isotyp.

Ví dụ 9. Kháng thể kháng CD112R làm tăng sự hoạt hóa tế bào NK trong nuôi cấy đồng thời tế bào khối u PBMC.

Để đánh giá tác động của kháng thể CD112R lên sự hoạt hóa tế bào NK, một số kháng thể đã được đánh giá trong việc nuôi cấy đồng thời tế bào khối u PBMC. Việc điều hòa tăng CD137 (4-1BB), trước đây đã được xác định là dấu chất đánh dấu sự hoạt hóa tế bào NK (Baessler và đồng tác giả (2010) Blood 115(15); André và đồng tác giả (2018) Cell 175, 1731-1743) được đo trên các tế bào NK từ PBMC được nuôi cấy đồng thời với tế bào đích K562 (dòng tế bào bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính, ATCC # CCL-243) với kháng thể kháng CD112R hoặc kháng thể đối chứng isotyp.

Ngắn gọn, PBMC đông lạnh được phân tách từ lớp trung gian của máu người cho khỏe mạnh được rửa đông, rửa, tạo hỗn dịch lại trong DMEM + 10% FBS + 1% Penicillin-Streptomycin (D10) và được phết lên đĩa đáy phẳng đáy phẳng 96 lỗ ở nồng độ 5×10^5 tế bào mỗi lỗ và để yên 4 giờ ở 37°C trước khi bổ sung tế bào đích và kháng thể. Tiếp theo, trong thử nghiệm đầu tiên (Fig.8A-8B), kháng thể CD112R và kháng thể đối chứng isotyp IgG1 được pha loãng trong D10 và bổ sung vào mỗi lỗ ở nồng độ ban đầu $10\mu\text{g/mL}$, với nồng độ pha loãng dần 10 lần. Trong một thí nghiệm tiếp theo (Fig.8C-8D), một nồng độ ($1\mu\text{g/mL}$) của kháng thể kháng CD112R hoặc kháng thể đối chứng isotyp IgG1 đã được bổ sung vào mỗi lỗ. Đối với cả hai thử nghiệm, mỗi điều kiện được chạy hai bản. Tế bào K562 sau đó được thu hoạch, rửa và tạo hỗn dịch lại trong D10 và bổ sung vào mỗi lỗ ở nồng độ 5×10^4 tế bào cho mỗi lỗ. Thể tích cuối cùng của mỗi lỗ là $200\mu\text{l}$. Các đĩa này sau đó được ủ trong 16 giờ ở 37°C . Sau 16 giờ, tế bào sau đó được chuyển sang đĩa đáy chữ V và rửa hai lần trong PBS + FBS 2%. Tế bào được nhuộm bằng kháng CD3 FITC (Biolegend, # 300306), kháng NKp46 BV421 (Biolegend # 331914) và kháng CD137 APC (Biolegend, # 309810) trong PBS + FBS 2% trong 30 phút ở 4°C . Các tế bào sau đó được rửa hai lần và tạo hỗn dịch lại trong PBS + FBS 2%. Dữ liệu được thu thập bằng máy đo tế bào dòng LSRFortessa X-20 (BD Biosciences) và được phân tích bằng phần mềm FlowJo (Tree Star). Sự hoạt hóa tế bào NK được xác định là tần số của các tế bào CD137^+ trong cổng lympho bào $\text{CD3}^- \text{NKp46}^+$.

Kết quả từ hai người cho từ hai thí nghiệm độc lập được trình bày trong **Fig.8A-8D**. Việc bổ sung kháng thể kháng CD112R vào hệ thống nuôi cấy đồng thời tế bào PBMC-K562 dẫn đến sự hoạt hóa đáng kể của tế bào NK so với isotyp đối chứng, được đo bởi mức điều hòa tăng CD137 trên tế bào NK.

Ví dụ 10. Kháng CD112R làm giảm sự phát triển của khối u trong mô hình CT-26.

Hiệu quả *in vivo* của sự chặn CD112R được đánh giá trong mô hình khối u chuột đồng gen ung thư biểu mô tuyến ruột kết CT26.WT. Chuột cái BALB/cAnNTac 7 tuần tuổi (Taconic Biosciences, Catalog #BALB-F) được cấy dưới da ở sườn bên phải với $0,2 \times 10^6$ CT26.WT (ATCC, Catalog #CRL-2638) trong $0,1\text{mL}$ Geltrex 50% (GIBCO, catalog # A1432-02) và 50% môi trường không chứa huyết thanh RPMI-1640 (GIBCO, catalog # A10491-01). Các con chuột có khối u sờ được được chọn ngẫu nhiên vào ngày thứ 4 sau khi cấy ghép và được điều trị trong màng bụng hai lần mỗi tuần trong ba tuần bắt đầu vào ngày chọn ngẫu nhiên như sau trong Bảng 6.

Bảng 6.

Nhóm	Phương pháp điều trị	Liều ($\mu\text{g}/\text{chuột}$)
Isotyp đối chứng	Isotyp đối chứng IgG2a chuột	500
Kháng thể 46	IgG2a kháng CD112R chuột	500

Thể tích khối u được đo bằng thước kẹp 2-3 ngày một lần cho đến khi khối u đạt đến kích thước giới hạn IACUC ($<2000\text{mm}^3$). Thể tích khối u (mm^3) được tính như sau: chiều rộng (mm) x [chiều dài (mm)] $2 \times 0,5$.

Kết quả được trình bày trong **Fig.9**. Biểu đồ mô tả dữ liệu chia nhóm từ ba thí nghiệm độc lập thể hiện khối lượng khối u trung bình cho mỗi nhóm điều trị dưới dạng hàm số của thời gian. Các kết quả này chứng minh rằng việc điều trị chuột mang khối u bằng kháng thể CD112R dẫn đến sự ức chế đáng kể sự phát triển của khối u được đo vào ngày 24 sau khi cấy.

Ví dụ 11. Sự chặn CD112R dẫn đến tính miễn dịch chống khối u ở chuột có sự loại ghép khối u hoàn toàn trong mô hình CT26

Tính miễn dịch chống khối u được đánh giá ở những con chuột được điều trị bằng thuốc kháng CD112R có đáp ứng hoàn toàn khỏi các kích thích khối u CT26.WT nguyên phát. Đối với kích thích nguyên phát, chuột cái BALB/cAnNTac 7 tuần tuổi (Taconic Biosciences, Catalog # BALB-F) được cấy dưới da ở sườn bên phải với $0,2 \times 10^6$ CT26.WT (ATCC, Catalog # CRL-2638) trong 0,1 mL Geltrex 50%(GIBCO, danh mục # A1432-02) và môi trường không chứa huyết thanh RPMI-1640 50% (GIBCO, danh mục # A10491-01). Các con chuột có khối u sờ được được chọn ngẫu nhiên vào ngày thứ 4 sau khi cấy và được điều trị trong phúc mạc hai lần mỗi tuần trong ba tuần bắt đầu vào ngày chọn ngẫu nhiên như sau trong Bảng 7.

Bảng 7:

Nhóm	Phương pháp điều trị	Liều ($\mu\text{g}/\text{chuột}$)
Isotyp đối chứng	Isotyp đối chứng IgG2a chuột	500
Kháng thể 46	IgG2a kháng CD112R chuột	500

Thể tích khối u được đo bằng thước kẹp 2-3 ngày một lần cho đến khi khối u đạt đến kích thước giới hạn IACUC ($<2000\text{mm}^3$). Thể tích khối u (mm^3) được tính như sau: chiều rộng (mm) x [chiều dài (mm)] $2 \times 0,5$.

Tất cả những con chuột sống sót ở ngày thứ 50 sau cấy ghép mà không có khối u có thể nhận biết bất kỳ được đều được coi là sống sót/đáp ứng hoàn toàn. Những con chuột đáp ứng hoàn toàn ($n = 8$) từ nhóm được điều trị bằng kháng CD112R được kích thích lại bằng cách cấy vào sườn trái 1×10^6 tế bào CT26.WT (ATCC, Catalog # CRL-2638) trong 0,1 mL Geltrex 50% (GIBCO, catalog # A1432-02) và 50% môi trường không chứa huyết thanh RPMI-1640 (GIBCO, catalog # A10491-01), tăng gấp năm lần so với liều cấy sơ bộ. Là đối chứng, chuột cái Balb/c thuần khiết phù hợp với độ tuổi ($n = 5$) cũng được cấy tương tự vào sườn trái 1×10^6 tế bào CT26.WT trong 0,1 mL Geltrex 50% và 50% môi trường không huyết thanh RPMI-1640. Chuột không nhận thêm sự điều trị bất kỳ. Thể tích khối u được đo 2-3 ngày một lần cho đến khi khối u đạt đến kích thước giới hạn IACUC ($<2000\text{mm}^3$). Thể tích khối u (mm^3) được tính như sau: chiều rộng (mm) x [chiều dài (mm)] $2 \times 0,5$.

Kết quả được trình bày trong **Fig.10A-10B**. Fig.10A mô tả dữ liệu chia nhóm từ 3 thí nghiệm độc lập thể hiện tần suất sống sót của những con chuột được cấy khối u nguyên phát CT26 được điều trị bằng kháng CD112R. Fig.11B mô tả thể tích khối u trung bình của những người đáp ứng hoàn toàn được điều trị bằng kháng CD112R sau các đối chứng thuần khiết kích thích và khối u được kích thích lại là một hàm của thời gian. Phân tích thống kê được thực hiện bởi thử nghiệm Mantel-Cox ở ngày thứ 50 sau cấy ghép (Fig.10A) và bằng thử nghiệm Mann-Whitney ở ngày thứ 15 sau cấy ghép (Fig.10B). Các kết quả này chứng minh rằng chuột được điều trị bằng kháng thể kháng CD112R biểu hiện đáp

ứng hoàn toàn sau kích thích khối u nguyên phát và sự đào thải nhanh chóng sau đó khi kích thích lại khối u ở những con chuột này cũng chứng minh rằng việc điều trị bằng kháng thể kháng CD112R dẫn đến sự phát triển của tính miễn dịch nhớ miễn dịch và tính miễn dịch bảo vệ.

Ví dụ 12. Cả tế bào NK và tế bào T CD8 đều đóng góp vào hoạt tính điều trị của kháng CD112R trong kích thích khối u CT26.

Hiệu lực *in vivo* của sự chặn CD112R được đánh giá trong mô hình khối u chuột đồng gen CT26 sau sự tiêu tế bào NK hoặc tế bào T CD8. Để tiêu tế bào NK và T CD8, chuột được điều trị hai lần mỗi tuần trong ba tuần bắt đầu ngẫu nhiên với kháng thể Asialo-GM1 (“asGM1” trong Fig.11; Biolegend; cat# 146002; liều 100uL/chuột; trong màng bụng) và kháng thể kháng CD8a (Bioxcell; cat# BE0085; 200µg/chuột; trong màng bụng) tương ứng.

Chuột cái BALB/cAnNTac 7 tuần tuổi (Taconic Biosciences, Catalog # BALB-F) được cấy dưới da ở sườn bên phải với $0,2 \times 10^6$ CT26.WT (ATCC, Catalog # CRL-2638) trong 0,1mL 50% Geltrex (GIBCO, catalog # A1432-02) và 50% môi trường không chứa huyết thanh RPMI-1640 (GIBCO, catalog # A10491-01). Các con chuột có khối u sờ được được chọn ngẫu nhiên vào ngày thứ 4 sau khi cấy và được điều trị trong màng bụng hai lần mỗi tuần trong ba tuần bắt đầu vào ngày chọn ngẫu nhiên với kháng thể 46 (IgG2a chuột kháng CD112R; 12,5mg/kg; trong màng bụng).

Thể tích khối u được đo bằng thước cặp 2-3 ngày một lần cho đến khi khối u đạt đến kích thước giới hạn IACUC ($<2000\text{mm}^3$). Thể tích khối u (mm^3) được tính như sau: chiều rộng (mm) x [chiều dài (mm)]² x 0,5.

Kết quả được trình bày trong **Fig.11**. Biểu đồ này mô tả khối lượng khối u trung bình cho mỗi nhóm điều trị dưới dạng hàm số của thời gian. Các kết quả này chứng minh rằng hiệu quả điều trị của kháng CD112R bị giảm đáng kể sau khi tế bào NK hoặc tế bào T CD8 bị tiêu. Những kết quả này chỉ ra rằng cả tế bào T CD8 và tế bào NK đều cần thiết để ức chế sự phát triển khối u hiệu quả qua trung gian kháng CD112R.

Ví dụ 13. Sự chặn CD112R hoạt hóa tế bào NK khối u *in vivo*.

Đánh giá ex vivo về các chất đánh dấu sự hoạt hóa NK sau khi dùng thuốc với đơn trị liệu kháng CD112R.

Để xác định hiệu quả của kháng thể kháng CD112R lên sự hoạt hóa tế bào NK *in vivo*, chuột cái BALB/cAnNTac 7 tuần tuổi (Taconic Biosciences, Catalog # BALB-F) được cấy dưới da ở sườn bên phải $0,2 \times 10^6$ CT26.WT (ATCC, Catalog # CRL-2638) trong 0,1mL 50% Geltrex (GIBCO, catalog # A1432-02). Những con chuột có khối u sờ được được chọn ngẫu nhiên vào ngày thứ 4 sau khi cấy và được sử dụng 500 μ g kháng thể isotyp đối chứng (dòng C1.18.4, BioXcell, cat# 0085) hoặc kháng thể 46 (IgG2a chuột kháng CD112R). Cả hai nhóm cũng được sử dụng đồng thời với 500 μ g isotyp đối chứng (dòng MOPC-21, Bioxcell, cat# 0083). Phương pháp điều trị được chuẩn bị trong 1x PBS vô trùng (GIBCO cat# 14190-136) và tổng thể tích 100 μ L được tiêm trong màng bụng.

Xử lý khối u: Chuột được giết nhẹ nhàng, khối u được cắt bỏ 24 giờ sau khi điều trị. Khối u được xử lý thành các hỗn dịch đơn bào bằng cách phá vỡ mô qua bộ lọc lưới 440 micron (Costar # 3480) đặt trên ống ly tâm 50mL (Falcon # 352350) bằng cách sử dụng đầu thô của pít-tông ống tiêm 3mL (BD 301077) trong đệm FACS (1x PBS, FBS 2% bất hoạt nhiệt, GIBCO cat# 16140-071; 2mM EDTA, Fisher Bioreagents, cat# BP2482-500). Các khối u đã cắt bỏ được lọc một lần nữa qua bộ lọc 70 micron (Falcon cat# 352350) và mô còn lại bất kỳ cũng được tiếp tục chia nhỏ bằng cách sử dụng pít-tông ống tiêm 3 mL. Tế bào được quay ở mức 800g trong 10 phút. Các viên tế bào được tạo hỗn dịch lại trong đệm FACS.

Kích thích lại *ex vivo*: Khoảng một nửa hỗn dịch đơn bào được chuyển vào đĩa sâu 96 lỗ đáy bằng polypropylen 2 mL (Thermofisher # AB-0932) và được ly tâm ở mức 1000 g trong 5 phút ở 4°C. Các tế bào được tạo hỗn dịch lại trong môi trường 1x RPMI + Glutamax (GIBCO # 61870-035) đã được làm ấm trước với FBS 10% bất hoạt nhiệt, chứa PMA 20 ng/mL (Abcam # ab120297), muối Ionomycin Ca^{2+} 500 ng/mL (Abcam # ab120116), Brefeldin A 5 μ g/mL (Biolegend # 420601) và Monensin 2 μ M (Biolegend # 420701). Tế bào được ủ trong 3,5 giờ ở 37°C, CO₂ 5%. Tế bào được ly tâm một lần nữa như đã mô tả ở trên.

Nhuộm kháng thể kháng nguyên bề mặt cho FACS: Các viên tế bào được rửa một lần với 500 μ L dung dịch đệm FACS lạnh. Tế bào được tạo hỗn dịch lại trong 100 μ L đệm FACS với TruStain fcXTM (kháng chuột CD16/32, ở nồng độ pha loãng chỉ ra trong Bảng 8. Tế bào được ủ trên đá trong 15 phút. Hỗn hợp kháng thể bề mặt được điều chế (xem Bảng 8 để biết chi tiết) và được bổ sung trực tiếp vào các tế bào được chặn trước. Các tế bào được ủ trong 1 giờ trên đá. Tế bào sau đó được rửa hai lần với 500 μ L đệm FACS.

Việc nhuộm bằng thuốc nhuộm hiện khả năng sống: Các tế bào được nhuộm bằng thuốc nhuộm khả năng sống Live/Dead Aqua pha loãng tỷ lệ 1:500 trong 1x PBS (Thermofisher # L34966) trong 10 phút ở 4°C.

Cố định: Tế bào được rửa một lần và cố định bằng 200µl dung dịch đệm cố định/gây thấm eBioscience Foxp3 (Thermofisher # 00-5523-00, sử dụng quy trình của nhà sản xuất về hướng dẫn pha loãng) qua đêm ở 4°C.

Nhuộm kháng thể kháng nguyên nội bào đối với FACS: Tế bào được gây thấm bằng cách bổ sung trực tiếp 200µL dung dịch đệm gây thấm 1x eBioscience (xem hướng dẫn pha loãng của nhà sản xuất) Tế bào được ly tâm ở mức 1000g trong 5 phút và nhuộm bằng bảng kháng thể nội bào ở nồng độ pha loãng cuối cùng trong đệm gây thấm eBioscience 1x. Tế bào được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Tế bào được rửa hai lần với 500µl dung dịch đệm gây thấm, tạo hỗn dịch lại trong 150µl dung dịch đệm FACS.

Tế bào được thu lấy trên máy đo tế bào dòng X-20 Fortessa (BD Biosciences). Dữ liệu được phân tích bằng Flowjo (Flowjo, LLC) và lăng kính Graphpad (phần mềm Graphpad).

Bảng 8: Các kháng thể được sử dụng trong Fig.12A-B.

Huỳnh quang	Kháng thể	Dòng	Công ty	Catalog #	Pha loãng	Kiểu nhuộm
N/A	FcBlock	93	Biolegend	101320	1:100	Chặn Fc
Alexa700	CD45	I3/2.3	Biolegend	147716	1:100	Bề mặt
PEDazzle	NKp46	29A1.4	Biolegend	137630	1:100	Bề mặt
APC/Fire™	TCRbeta	H57-597	Biolegend	109246	1:100	Bề mặt
BV785	CD69	H1.2F3	Biolegend	101243	1:100	Bề mặt
BV510	Live/Dead		Thermofisher	L34966	1:500	Khả năng sống
APC	Gzmb	NGZB	Thermofisher	17-8898-82	1:100	Nội bào

Kết quả được mô tả trong Fig.12A-B. Fig.12A thể hiện tần suất tế bào NK thâm nhập khối u biểu hiện CD69. Fig.12B thể hiện tần suất tế bào NK thâm nhập khối u biểu hiện Granzyme B sau khi kích thích lại *ex vivo*. Tế bào NK được qua cổng như sau: nhóm CD45⁺, CD45⁺ SSC-A^{Thấp}, Sống, Đơn lẻ, NKp46⁺ TCRb⁻. Cổng dương tính được thiết lập dựa trên đối chứng âm huỳnh quang-dưới một (FMO). Giá trị P được tính bằng kiểm định t không ghép đôi (*, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$, ***, $p < 0,001$). Kết quả này chứng minh rằng sự chặn CD112R làm tăng đáng kể sự biểu hiện của chất đánh dấu sự hoạt hóa sớm CD69 và protein hạt gây độc tế bào, granzym B, trong tế bào NK trong khối u trong mô hình khối u CT-26.

Ví dụ 14. Kết hợp kháng thể kháng CD112R và kháng PD1 có tác dụng điều trị và tăng khả năng sống sót không còn khối u trong mô hình khối u CT-26 của chuột.

Hiệu quả in vivo của sự chặn kết hợp CD112R và PD-1

Hiệu quả của việc chặn CD112R và PD-1 ở dạng liệu pháp đơn và ở dạng liệu pháp hỗn hợp đã được thử nghiệm trên mô hình khối u đồng gen ung thư biểu mô tuyến ruột kết CT-26. Chuột cái BALB/cAnNTac 6 tuần tuổi (Taconic Biosciences, Balb-F) được cấy dưới da ở sườn bên phải với $0,2 \times 10^6$ CT26.WT (ATCC, Catalog # CRL-2638) trong 0,1mL Geltrex 50% (GIBCO, catalog # A1432-02) và 50% môi trường không chứa huyết thanh RPMI-1640 (GIBCO, catalog # A10491-01). Chuột được phân ngẫu nhiên thành các nhóm 10 con, mỗi con có thể tích khối u trung bình là 90 mm^3 bằng cách sử dụng phương pháp phân phối ngẫu nhiên phù hợp. Chuột được điều trị hai lần mỗi tuần trong hai tuần bằng cách tiêm trong màng bụng như trong Bảng 9. Chi tiết về các chất điều trị được nêu trong Bảng 10.

Bảng 9: Chi tiết nhóm điều trị

Nhóm	Phương pháp điều trị 1		Phương pháp điều trị 2	
	Kháng thể	Liều (mg/kg)	Kháng thể	Liều (mg/kg)
Isotyp	Isotyp 1	12,5	Isotyp 2	10
CD112R	Kháng CD112R	12,5	Isotyp 2	10
PD-1	Isotyp 1	12,5	Kháng PD-1	10
CD112R+PD-1	Kháng CD112R	12,5	Kháng PD-1	10

Bảng 10: Chi tiết về kháng thể

Nhóm	Dòng
Isotyp 1	Isotyp đối chứng Dòng C1.18.4, IgG2a chuột nhắt
Isotyp 2	Isotyp đối chứng Dòng 2A3, IgG2a chuột cống
Kháng CD112R	Kháng thể 46, IgG2a chuột nhắt
Kháng PD-1	RMP1-14, IgG2a chuột cống

Thể tích khối u được đo hai lần mỗi tuần cho đến khi khối u đạt đến kích thước giới hạn IACUC ($<2000\text{mm}^3$). Thể tích khối u (mm^3) được tính như sau: chiều rộng (mm) x [chiều dài (mm)]² x 0,52.

Kết quả được trình bày trong **Fig.13A-F**. **Fig.13A-E** mô tả các phép đo thể tích khối u trung bình và riêng lẻ tương ứng cho từng nhóm điều trị dưới dạng hàm thời gian. Các kết quả trình bày trong Fig.13A chứng minh rằng sự kết hợp giữa kháng CD112R với kháng PD-1 có hiệu quả và có ý nghĩa thống kê (được đo vào ngày 21 bằng kiểm định t không ghép đôi) trong việc giảm sự phát triển của khối u so với động vật được điều trị bằng isotyp. Các liệu pháp đơn kháng CD112R hoặc kháng PD-1 cũng cho thấy tác dụng trong việc giảm sự phát triển của khối u. **Fig.13F** mô tả khả năng sống sót không còn khối u tổng thể vào ngày thứ 50 sau khi cấy ghép được chỉ ra là một phần những con sống sót không còn khối u trong mỗi nhóm sau khi điều trị như mô tả ở trên. Kết quả này chứng minh rằng sự kết hợp của kháng CD112R với kháng PD-1 mang lại tỷ lệ sống sót không còn khối u cao hơn so với đối chứng isotyp hoặc chất đơn trị liệu.

Ví dụ 15. Sự gắn kết của kháng thể kháng CD112R với các tế bào biểu hiện CD112R chuột

Khả năng của kháng thể kháng CD112R gắn kết với CD112R chuột được đánh giá trên các tế bào biểu hiện quá mức CD112R chuột. $0,8 \times 10^5$ tế bào 293T (ATCC CRL-3216) được thao tác di truyền để biểu hiện quá mức CD112R chuột (293T.mCD112R) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa đáy chữ V 96 lỗ và được nhuộm với hoặc kháng thể kháng CD112R hoặc isotyp đối chứng IgG1 ở nồng độ bắt đầu là $10\mu\text{g/mL}$, với các nồng độ pha

loãng dần 3 lần trong 30 phút ở 4°C. Tế bào được rửa hai lần với PBS + FCS 2% và tạo hỗn dịch lại bằng kháng thể kháng IgG Fc Alexa Fluor® 647 (Biolegend, Cat#409320) pha loãng tỷ lệ 1:100 trong PBS + FCS 2% và ủ ở 4°C trong 20 phút. Các tế bào sau đó được rửa hai lần và tạo hỗn dịch lại trong PBS + FCS 2%. Dữ liệu tế bào được thu thập bằng cách sử dụng LSRFortessa X-20 (BD Biosciences) và phân tích bằng phần mềm FlowJo (Tree Star).

Kết quả được mô tả trong **Fig.17** và **Bảng 11**. Định lượng mức gắn kết kháng thể với tế bào 293T.mCD112R được đánh giá bằng mật độ huỳnh quang trung bình hình học (gMFI) của tín hiệu Alexa Fluor® 647. Kết quả này chứng minh rằng một số kháng thể kháng CD112R gắn kết với tế bào biểu hiện CD112R chuột.

Ví dụ 16. Sự gắn kết của các kháng thể kháng CD112R với CD112R chuột hòa tan

Khả năng của các kháng thể kháng CD112R gắn kết với CD112R chuột hòa tan được đánh giá bằng ELISA. Ngắn gọn, đĩa 96 lỗ Nunc Maxisorp được phủ 1µg/mL kháng thể kháng CD112R hoặc isotyp đối chứng (Biolegend, Cat# 403502) trong PBS qua đêm ở 4°C. Các đĩa sau đó được rửa 6x với PBS + Tween-20 0,01% (PBST) và sau đó được chặn bằng PBS 200µl + BSA 1% trong 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi chặn, các đĩa được rửa 6X bằng PBST. Tiếp theo, 100µl protein dung hợp CD112R-hIgG4 của chuột trong PBS + BSA 1% được bổ sung vào ở nồng độ bắt đầu cuối cùng là 10µg/mL, với các nồng độ pha loãng dần 4 lần. Các đĩa được ủ ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Tiếp theo, các đĩa được rửa 6X bằng PBST và sau đó được ủ với HRP kháng IgG4 (Thermo Fisher, Cat# MA1-33437) trong 100µl trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Các đĩa sau đó được rửa 6X bằng PBST và tăng màu với cơ chất TMB (Life Technologies, Cat# 002023). Phản ứng được dừng lại bởi một thể tích dung dịch dừng tương đương (Life Technologies, Cat# SS04). Độ hấp thụ ở bước sóng 450nm (O.D.450) được đo trên đầu đọc đĩa SpectraMax.

Kết quả được mô tả trong **Fig.18** và **Bảng 11**. Kết quả này chứng minh rằng các kháng thể kháng CD112R gắn kết với CD112R chuột hòa tan.

Ví dụ 17. Ưc chế hoặc chặn sự gắn kết CD112R chuột với CD112

Khả năng của kháng thể kháng CD112R phản ứng chéo loài để chặn sự gắn kết CD112R chuột với CD112 chuột được đánh giá bằng ELISA. Tóm lại, các đĩa Nunc Maxisorp 96 lỗ được bao phủ 1µg/mL CD112 chuột (Sino Biological, Cat#50318-M08H) trong PBS qua đêm ở 4°C. Các đĩa sau đó được rửa 6x với PBS + Tween-20 0,01% (PBST) và

sau đó được chặn bằng PBS 200 μ l + BSA 1% trong 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi chặn, các đĩa được rửa 6X bằng PBST. Tiếp theo, 50 μ l kháng thể kháng CD112R hoặc isotyp đối chứng (Biolegend, Cat# 403502) trong PBS + BSA 1% được bổ sung vào ở nồng độ ban đầu cuối cùng là 40 μ g/mL, với các nồng độ pha loãng dần 2 lần. 50 μ l protein dung hợp CD112R-hIgG4 của chuột cũng được bổ sung vào mỗi lỗ ở nồng độ cuối cùng là 2 μ g/mL. Các đĩa được ủ ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Tiếp theo, các đĩa được rửa 6X bằng PBST và sau đó được ủ với HRP kháng IgG4 (Thermo Fisher, Cat# MA1-33437) trong 100 μ l trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Các đĩa sau đó được rửa 6X bằng PBST và tăng màu với cơ chất TMB (Life Technologies, Cat# 002023). Phản ứng được dừng lại bởi một thể tích dung dịch dừng tương đương (Life Technologies, Cat# SS04). Độ hấp thụ ở bước sóng 450 nm (O.D.450) được đo trên đầu đọc đĩa SpectraMax.

Kết quả được mô tả trong **Fig.19** và **Bảng 11**. Kết quả này chứng minh rằng các kháng thể kháng CD112R ức chế sự gắn kết CD112R chuột với CD112 chuột ở các mức độ khác nhau. Phần trăm ức chế được tính là $[100 - ((\text{O.D.450 mẫu thử nghiệm} / \text{O.D. 450 tối đa}) * 100\%)]$ Giá trị O.D.450 tối đa được định nghĩa là độ hấp thụ ở bước sóng 450 nm khi không có kháng thể.

Như được trình bày trong Bảng 11 và Fig.17-19, các kháng thể 32, 33, 34, 35 và 36 có khả năng chặn sự tương tác của CD112 người với CD112R người, nhưng theo định nghĩa về sự chặn được mô tả trong đây, không có khả năng chặn tương tác gắn kết giữa CD112R chuột và CD112 chuột. Ví dụ, xem hai cột cuối cùng của Bảng 11 cho các kháng thể 32, 33, 34, 35 và 36, thể hiện % ức chế sự tương tác ở chuột chuột lần lượt là 0, 28,3, 20,3, 24,2 và 41,6, so với % ức chế sự tương tác ở người lần lượt là 75,1, 78,8, 80, 81,7 và 86,2. Các kháng thể không thuộc nhóm kháng thể ví dụ liên quan đến kháng thể 32 không biểu hiện sự chặn khác biệt như vậy.

Bảng 11: Tóm tắt chi tiết gắn kết kháng thể và chặn kháng thể (chuột)

Kháng thể	gMFI của CD112R 293T-chuột (số lần tăng	Giá trị EC50 của ELISA gắn kết CD112R	Mức ức chế tối đa của ELISA chặn CD112/CD112R chuột (%)	Mức ức chế tối đa của ELISA chặn CD112/CD112R người (%)

	so với isotyp)	chuột (ng/ml)		
Kháng thể A	104,6	34,5	90,3	90,6
Kháng thể B	133,3	27,4	92,5	88,9
Kháng thể C	88,1	41,0	90,1	97,8
Kháng thể 32	14,9	269,5	0,0	75,1
Kháng thể 33	73,3	38,3	28,3	78,8
Kháng thể 34	72,2	24,2	20,3	80,0
Kháng thể 35	55,6	21,5	24,2	81,7
Kháng thể 36	76,3	25,1	41,6	86,2
Kháng thể 46	74,8	180,6	88,0	97,6
Kháng thể 58	79,4	411,7	85,7	97,3

Mặc dù sáng chế nói trên đã được mô tả một số chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ nhằm mục đích hiểu rõ hơn, các mô tả và ví dụ này không được hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế. Các bộc lộ của tất cả các tài liệu khoa học và bằng sáng chế nêu trong đây được đưa vào toàn bộ bằng cách viện dẫn.

Bảng trình tự

SEQ ID NO	Dòng số	Mô tả	Trình tự
1	2	CDR1 của VH	FTFSEYTMN
2	2	CDR2 của VH	AIVGSGDSTYYADSVKG
3	2	CDR3 của VH	AKDYSSGDWIDYGMDV
4	2	CDR1 của VL	QASQDISNYLN
5	2	CDR2 của VL	DASNLAT
6	2	CDR3 của VL	QQFDLLPPT
7	2	FR1 của VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG
8	2	FR2 của VH	WVRQAPGKGLEWVS
9	2	FR3 của VH	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
10	2	FR4 của VH	WGQGT TTVTVSS
11	2	ADN của VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTG GTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGT GCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGAATATACCA TGAAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCAGCTATTGTAGGTAGTGGTG ACAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGACT ACAGCTCCGGAGACTGGATCGATTATGGAATGG ACGTATGGGGCCAGGGAACAACACTGTCACCGTCT CCTCA
12	2	Protein của VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSEYTMN WVRQAPGKGLEWVSAIVGSGDSTYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDYSSG DWIDYGMDVWGQGT TTVTVSS
13	2	FR1 của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC
14	2	FR2 của VL	WYQQKPGKAPKLLIY
15	2	FR3 của VL	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC
16	2	FR4 của VL	FGGGTKVEIK

17	2	ADN của VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGCAAC AGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGAAAGTGGATC TGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAG CAGTTCGATCTCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
18	2	Protein của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQFDLLPPTFGGGTKVEIK
19-100: không sử dụng			
101	5	CDR1 của VH	FTFSDYAMI
102	5	CDR2 của VH	AISGGGESTYYADSVKG
103	5	CDR3 của VH	AKDYSSGDWIDYGMV
104	5	CDR1 của VL	QASQDISNYLN
105	5	CDR2 của VL	DASNLAT
106	5	CDR3 của VL	QQFDLLPPT
107	5	FR1 của VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASG
108	5	FR2 của VH	WVRQAPGKGLEWVS
109	5	FR3 của VH	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
110	5	FR4 của VH	WGQGTTVTVSS
111	5	ADN của VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGT GCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCGACTATGCCA TGATATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTGGAGGTG AAAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGACT ACAGCTCCGGAGACTGGATCGATTATGGAATGG ACGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCT CCTCA

112	5	Protein của VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMI WVRQAPGKGLEWVSAISGGGESTYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDYSSG DWIDYGMDVWGQGTTVTVSS
113	5	FR1 của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTC
114	5	FR2 của VL	WYQQKPGKAPKLLIY
115	5	FR3 của VL	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC
116	5	FR4 của VL	FGGGTKVEIK
117	5	ADN của VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGCAAC AGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAGTGGATC TGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAG CAGTTCGATCTCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAG GGACCAAGGTTGAGATCAAA
118	5	Protein của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDISNYLNW YQQKPGKAPKLLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYCQQFDLLPPTFGGGTKVEIK
119-200: không sử dụng			
201	44	CDR1 của VH	GTFDNYIIS
202	44	CDR2 của VH	GIFPIFGTANYAQKFQG
203	44	CDR3 của VH	AREVGHYSGSPYYMDV
204	44	CDR1 của VL	RASQSINSWLA
205	44	CDR2 của VL	DASSLES
206	44	CDR3 của VL	QQVGPYLT
207	44	FR1 của VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
208	44	FR2 của VH	WVRQAPGQGLEWMG
209	44	FR3 của VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYC
210	44	FR4 của VH	WGKGTTVTVSS

211	44	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGAGGCACCTTCGACAACTATTAC ATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGAGGGATCTTCCCTATCTTCG GTACCGCAAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCA GAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCA CAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAG TCGGACACTACTCCGGCAGCCCATACTACATGG ACGTATGGGGCAAGGGTACAACGTGCACCGTCT CCTCA
212	44	Protein của VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFDNYI SWVRQAPGQGLEWMGGIFPIFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREVGHY SGSPYYMDVWGKGTTVTVSS
213	44	FR1 của VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC
214	44	FR2 của VL	WYQQKPGKAPKLLIS
215	44	FR3 của VL	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYC
216	44	FR4 của VL	FGGGTKVEIK
217	44	ADN của VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCCAGTCAGAGTATTAATAGCTGGTTGG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTCCGATGCCTCCAGTTTGAAAG TGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATC TGGGACAGAATTCCTCTCACCATCAGCAGCCT GCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAG CAGGTCGGCCCCCTACCTCACTTTTGGCGGAGGG ACCAAGGTTGAGATCAAA
218	44	Protein của VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICRASQSINSWLAW YQQKPGKAPKLLISDASSLESQVPSRFSGSGSGTEF TLTISLQPDDEFATYYCQQVGPYLTFGGGKVEIK
219-300: không sử dụng			
301	58	CDR1 của VH	FTFGDYAMS
302	58	CDR2 của VH	FIGSKFYGGETEYASVKG
303	58	CDR3 của VH	ARGPRRYTYGMDV
304	58	CDR1 của VL	RASQSISSYLN

305	58	CDR2 của VL	AASSLQS
306	58	CDR3 của VL	QQSSTPLT
307	58	FR1 của VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG
308	58	FR2 của VH	WFRQAPGKGGLEWVG
309	58	FR3 của VH	RFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYC
310	58	FR4 của VH	WGQGTTVTVSS
311	58	ADN của VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGT ACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGATTATGCTA TGAGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTAGGTTTCATTGGAAGCAAATTCT ATGGTGGGGAAACAGAATACACCGCGTCTGTGA AAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGGTTCCA AAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGGACCAAGACGCTACACATACGGAATGGACG TATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCT CA
312	58	Protein của VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMS WFRQAPGKGGLEWVGFIGSKFYGGETEYASVKGR FTISRDGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGPRR YTYGMDVWGQGTTVTVSS
313	58	FR1 của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC
314	58	FR2 của VL	WYQQKPGKAPKLLIY
315	58	FR3 của VL	GVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYC
316	58	FR4 của VL	FGGGTKVEIK
317	58	ADN của VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC AAAGCTCCACCCCCCTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA

318	58	Protein của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSSTPLTFGGGTKVEIK
319-400: không sử dụng			
401	10	CDR1 của VH	FTFDDYAVH
402	10	CDR2 của VH	GISWSSGLIGYADSVKG
403	10	CDR3 của VH	AKGPPTYQDYFDL
404	10	CDR1 của VL	RASQSVSRILA
405	10	CDR2 của VL	DASNRAI
406	10	CDR3 của VL	QQVSFFPPIT
407	10	FR1 của VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASG
408	10	FR2 của VH	WVRQAPGKGLEWVS
409	10	FR3 của VH	RFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC
410	10	FR4 của VH	WGRGTLVTSS
411	10	ADN của VH	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCGT GCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAGTAGTGG ACTAATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCG ATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTC CCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCCC TCCTACCTACCAAGACTACTTCGACCTATGGGGG AGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
412	10	Protein của VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAV HWVRQAPGKGLEWVSGISWSSGLIGYADSVKGRF TISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPPT YQDYFDLWGRGTLVTSS
413	10	FR1 của VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
414	10	FR2 của VL	WYQQKPGQAPRLLIY
415	10	FR3 của VL	GIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYC
416	10	FR4 của VL	FGGGTKVEIK

417	10	ADN của VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGGTACTTAGC CTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGGCACT GGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC AGGTCAGTTTCTCCCTCCTATCACTTTTGGCGG AGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
418	10	Protein của VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFAVYYCQQVSFFPPITFGGGTKVEIK
419-500: không sử dụng			
501	38	CDR1 của VH	FTFSGHLMS
502	38	CDR2 của VH	AISGSAGETYYADSVKG
503	38	CDR3 của VH	ARDAYYDDWSGWADWYFDL
504	38	CDR1 của VL	RASQSVSRYLA
505	38	CDR2 của VL	DASNRAT
506	38	CDR3 của VL	QQVSLLPPT
507	38	FR1 của VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASG
508	38	FR2 của VH	WVRQAPGKGLEWVS
509	38	FR3 của VH	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
510	38	FR4 của VH	WGRGTLVTVSS
511	38	ADN của VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGT GCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCGGACACCTAA TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGATCCGCAG GTGAAACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCC GGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATG CGTACTACGACGACTGGAGCGGATGGGCCGATT GGTACTTCGATTTATGGGGGAGAGGTACCTTGG TCACCGTCTCCTCA

512	38	Protein của VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGHLMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSAGETYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAYYD DWSGWADWYFDLWGRGTLVTVSS
513	38	FR1 của VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
514	38	FR2 của VL	WYQQKPGQAPRLLIY
515	38	FR3 của VL	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYC
516	38	FR4 của VL	FGGGTKVEIK
517	38	ADN của VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGT CTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGGTACTTAGC CTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACT GGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTA GAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC AGGTCAGTCTCCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGG GACCAAGGTTGAGATCAAA
518	38	Protein của VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWY QQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFT LTISSELPEDFAVYYCQQVSLLPPTFGGGTKVEIK
519-600: không sử dụng			
601	15	CDR1 của VH	FTFGDVAMS
602	15	CDR2 của VH	YIGSKAYGGETEY TASVKG
603	15	CDR3 của VH	ARAGHSYGSIASNW FDP
604	15	CDR1 của VL	RASQSISSYLN
605	15	CDR2 của VL	GASSLQS
606	15	CDR3 của VL	QQGFYTPWT
607	15	FR1 của VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG
608	15	FR2 của VH	WFRQAPGKGLEWVG
609	15	FR3 của VH	RFTISR DGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYC
610	15	FR4 của VH	WGQGTLVTVSS

611	15	ADN của VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGT ACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGATGTCGCTA TGTCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTAGGTTACATTGGAAGCAAAGCTT ATGGTGGGGAAACAGAATACACCGCGTCTGTGA AAGGCAGATTACCATCTCAAGAGATGGTTCCA AAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGCTGGACACAGCTACGGATCCATCGCCAGCA ACTGGTTCGACCCATGGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCCTCA
612	15	Protein của VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDVAMS WFRQAPGKGLEWVGYIGSKAYGGETEY TASVKG RFTISR DGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARAGH SYGSIASNWFDPWGQGLVTVSS
613	15	FR1 của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
614	15	FR2 của VL	WYQQKPGKAPKLLIY
615	15	FR3 của VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
616	15	FR4 của VL	FGGGTKVEIK
617	15	ADN của VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC AAGGATTCTACACTCCTTGGACTTTTGGCGGAGG GACCAAGGTTGAGATCAAA
618	15	Protein của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQGFYTPWTFGGGTKVEIK
619-700: không sử dụng			
701	35	CDR1 của VH	GTFSSAAIS
702	35	CDR2 của VH	NIPIVGIANYAQKFQG
703	35	CDR3 của VH	ARDTGRGYTRHFWFDP
704	35	CDR1 của VL	RASQSISSYLN

705	35	CDR2 của VL	AASSLQS
706	35	CDR3 của VL	QQSDILYT
707	35	FR1 của VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASG
708	35	FR2 của VH	WVRQAPGQGLEWMG
709	35	FR3 của VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC
710	35	FR4 của VH	WGQGTLVTVSS
711	35	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCTCCGCCGCT ATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGAAACATCATCCCTATCGTA GGTATAGCAAACACTACGCACAGAAGTTCCAGGGC AGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAC ACGGGACGGGGATACACCAGACACTTCTGGTTT GACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCA
712	35	Protein của VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFSSAAIS WVRQAPGQGLEWMGNIIPIVGIANYAQKFQGRVTI TADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTGRGY TRHFWFDPWGQGLTVTVSS
713	35	FR1 của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
714	35	FR2 của VL	WYQQKPGKAPKLLIY
715	35	FR3 của VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
716	35	FR4 của VL	FGGGTKVEIK
717	35	ADN của VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC AAAGCGACATCCTCTACACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA

718	35	Protein của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL LTISLQPEDFATYYCQQSDILYTFGGGTKVEIK
719-800: không sử dụng			
801	47	CDR1 của VH	GTFSNYAIS
802	47	CDR2 của VH	GIIPFGTANYAQKFQG
803	47	CDR3 của VH	ARGRGALALVGPYYGMDV
804	47	CDR1 của VL	RSSQSLLHSNGYNYLD
805	47	CDR2 của VL	LGSHRAS
806	47	CDR3 của VL	MQALRAPT
807	47	FR1 của VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASG
808	47	FR2 của VH	WVRQAPGQGLEWMG
809	47	FR3 của VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYC
810	47	FR4 của VH	WGQGTITVTVSS
811	47	ADN của VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAACTATGCT ATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTG GTACAGCAAACACTACGCACAGAAGTTCAGGGCA GAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCA CAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCA GAGGCGCTCTGGCACTCGTCGGACCATACTACG GAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACTGTCA CCGTCTCCTCA
812	47	Protein của VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGRGA LVGPYYGMDVWGQGTITVTVSS
813	47	FR1 của VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC
814	47	FR2 của VL	WYLQKPGQSPQLLIY
815	47	FR3 của VL	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC
816	47	FR4 của VL	FGGGTKVEIK

817	47	ADN của VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGC CCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGG ATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCC AGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGT TCTCATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCA GTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGA AAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGG TTTATTACTGCATGCAGGCACTCCGAGCCCCTAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
818	47	Protein của VL	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSNNGYN YLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSHRASGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALRAPTFGGG TKVEIK
819-900 không sử dụng			
901	46	CDR1 của VH	FTFGDYAMS
902	46	CDR2 của VH	FIGSKAYGGTTEYTASVKG
903	46	CDR3 của VH	ARGPRRYTYGMDV
904	46	CDR1 của VL	RASQSISSYLN
905	46	CDR2 của VL	AASSLQS
906	46	CDR3 của VL	QSSSTPLT
907	46	FR1 của VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG
908	46	FR2 của VH	WFRQAPGKGLEWVG
909	46	FR3 của VH	RFTISRDGSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYC
910	46	FR4 của VH	WGQGTTVTVSS
911	46	ADN của VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG GTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCCTGT ACAGCTTCTGGATTCACCTTTGGTGATTATGCTA TGAGCTGGTTCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTAGGTTTCATTGGAAGCAAAGCTT ATGGTGGGACAACAGAATACACCGCGTCTGTGA AAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGGTTCCA AAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGGACCAAGACGCTACACATACGGAATGGACG TATGGGGCCAGGGAACAACACTGTCACCGTCTCCT CA

912	46	Protein của VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMS WFRQAPGKGLEWVFIGSKAYGGTTEYTASVKGR FTISRDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGPRR YTYGMDVWGQGTITVTVSS
913	46	FR1 của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
914	46	FR2 của VL	WYQQKPGKAPKLLIY
915	46	FR3 của VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
916	46	FR4 của VL	FGGGTKVEIK
917	46	ADN của VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC AAAGCTCCACCCCCCTCACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGTTGAGATCAAA
918	46	Protein của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISLQPEDFATYYCQQSSTPLTFGGGTKVEIK
919-1000 không sử dụng			
1001	32	CDR1 của VH	GTFSSYAIS
1002	32	CDR2 của VH	GIIPISGTANYAQKFQG
1003	32	CDR3 của VH	ARDTGRGYTRHFWFDP
1004	32	CDR1 của VL	RASQSISSYLN
1005	32	CDR2 của VL	AASSLQS
1006	32	CDR3 của VL	QQSDILYT
1007	32	FR1 của VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASG
1008	32	FR2 của VH	WVRQAPGQGLEWMG
1009	32	FR3 của VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYC
1010	32	FR4 của VH	WGQGTLVTVSS

1011	32	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCT ATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTCTG GTACAGCAAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCA GAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCA CAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACA CGGGACGGGGATACACCAGACACTTCTGGTTTG ACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCT CCTCA
1012	32	Protein của VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPISGTANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDTGRGY TRHFWFDPWGQGLVTVSS
1013	32	FR1 của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
1014	32	FR2 của VL	WYQQKPGKAPKLLIY
1015	32	FR3 của VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
1016	32	FR4 của VL	FGGGTKVEIK
1017	32	ADN của VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC AAAGCGACATCCTCTACACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
1018	32	Protein của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSDILYTFGGGTKVEIK
1019-2000 không sử dụng			
2001	33	CDR1 của VH	GTFGNIAIS
2002	33	CDR2 của VH	GIIPGIANIYAQKFQG
2003	33	CDR3 của VH	ARDTGRGYTRHFWFDP
2004	33	CDR1 của VL	RASQSISSYLN

2005	33	CDR2 của VL	AASSLQS
2006	33	CDR3 của VL	QQSDILYT
2007	33	FR1 của VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASG
2008	33	FR2 của VH	WVRQAPGQGLEWMG
2009	33	FR3 của VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC
2010	33	FR4 của VH	WGQGTLVTVSS
2011	33	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGAGGCACCTTCGAAACTATGCT ATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCCCA GGTATCGCAAACACTACGCACAGAAGTTCCAGGGC AGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAC ACGGGACGGGGATACACCAGACACTTCTGGTTT GACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCA
2012	33	Protein của VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFGNIAI SWVRQAPGQGLEWMGGIPIPIGIANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTGRGY TRHFWFDPWGQGLTVTVSS
2013	33	FR1 của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
2014	33	FR2 của VL	WYQQKPGKAPKLLIY
2015	33	FR3 của VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
2016	33	FR4 của VL	FGGGTKVEIK
2017	33	ADN của VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC AAAGCGACATCCTCTACACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA

2018	33	Protein của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSDILYTFGGGTKVEIK
2019-3000 không sử dụng			
3001	34	CDR1 của VH	GTFSSAAIS
3002	34	CDR2 của VH	GIFPISGHANYAQKFQG
3003	34	CDR3 của VH	ARDTGRGYTRHFWFDP
3004	34	CDR1 của VL	RASQSISSYLN
3005	34	CDR2 của VL	AASSLQS
3006	34	CDR3 của VL	QQSDILYT
3007	34	FR1 của VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASG
3008	34	FR2 của VH	WVRQAPGQGLEWMG
3009	34	FR3 của VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYC
3010	34	FR4 của VH	WGQGTLVTVSS
3011	34	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCGCCGCT ATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGG CTCGAGTGGATGGGAGGGATCTTCCCTATCTCCG GTCACGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCA GAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCA CAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACA CGGGACGGGGATACACCAGACACTTCTGGTTTG ACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCT CCTCA
3012	34	Protein của VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSAAIS WVRQAPGQGLEWMGGIFPISGHANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDTGRG YTRHFWFDPWGQGTLVTVSS
3013	34	FR1 của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
3014	34	FR2 của VL	WYQQKPGKAPKLLIY
3015	34	FR3 của VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
3016	34	FR4 của VL	FGGGTKVEIK

3017	34	ADN của VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC AAAGCGACATCCTCTACACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
3018	34	Protein của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSDILYTFGGGTKVEIK
3019-4000 không sử dụng			
4001	36	CDR1 của VH	GTFATY AIS
4002	36	CDR2 của VH	GIFPLSGTANYAQKFQG
4003	36	CDR3 của VH	ARDTGRGYTRHFWFDP
4004	36	CDR1 của VL	RASQSISSYLN
4005	36	CDR2 của VL	AASSLQS
4006	36	CDR3 của VL	QQSDILYT
4007	36	FR1 của VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASG
4008	36	FR2 của VH	WVRQAPGQGLEWMG
4009	36	FR3 của VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYC
4010	36	FR4 của VH	WGQGTLVTVSS
4011	36	ADN của VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTG AAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGC AAGGCTTCTGGAGGCACCTTCGCAACCTATGCT ATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGG CTTGAGTGGATGGGAGGGATCTTCCCTCTCTCCG GTACAGCAA ACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCA GAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCA CAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACA CGGGACGGGGATACACCAGACACTTCTGGTTTG ACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCT CCTCA

4012	36	Protein của VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFATYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIFPLSGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTGRG YTRHFWFDPWGQGTLLTVSS
4013	36	FR1 của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
4014	36	FR2 của VL	WYQQKPGKAPKLLIY
4015	36	FR3 của VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
4016	36	FR4 của VL	FGGGTKVEIK
4017	36	ADN của VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGT CTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC AAAGCGACATCCTCTACACTTTTGGCGGAGGGA CCAAGGTTGAGATCAAA
4018	36	Protein của VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISLQPEDFATYYCQQSDILYTFGGGTKVEIK

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, mà gắn kết với CD112R và bao gồm:
 - a. vùng biến đổi chuỗi nặng CDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 701;
 - b. vùng biến đổi chuỗi nặng CDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 702;
 - c. vùng biến đổi chuỗi nặng CDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 703;
 - d. vùng biến đổi chuỗi nhẹ CDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 704;
 - e. vùng biến đổi chuỗi nhẹ CDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 705; và
 - f. vùng biến đổi chuỗi nhẹ CDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 706.
2. Kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, theo điểm 1, trong đó kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự đồng nhất ít nhất 90% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 712 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự đồng nhất ít nhất 90% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 718.
3. Kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, theo điểm 2, trong đó kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 712 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 718.
4. Kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, theo điểm 3, trong đó kháng thể được phân lập là kháng thể đơn dòng.
5. Kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, theo điểm 3, trong đó kháng thể được phân lập là kháng thể người hoàn toàn hoặc được biến đổi cho phù hợp với người.
6. Kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, theo điểm 3, trong đó vùng Fc của kháng thể được phân lập bao gồm IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4.
7. Kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, theo điểm 6, trong đó kháng thể được phân lập bao gồm vùng cố định chuỗi nặng IgG1 của người.
8. Kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, theo điểm 6, trong đó kháng thể được phân lập bao gồm vùng cố định chuỗi nặng IgG4 của người.

9. Kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, theo điểm 8, trong đó kháng thể được phân lập bao gồm vùng cố định chuỗi nặng IgG4 của người đột biến.
10. Kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, theo điểm 9, trong đó vùng cố định chuỗi nặng IgG4 đột biến bao gồm đột biến được chọn từ đột biến thể ở Ser228, đột biến thể ở Leu235, đột biến thể ở Asn297, hoặc tổ hợp của chúng, được đánh số theo phương pháp đánh số EU.
11. Kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, theo điểm 10, trong đó vùng cố định chuỗi nặng IgG4 đột biến bao gồm đột biến thể S228P và đột biến thể L235E, được đánh số theo phương pháp đánh số EU.
12. Kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, theo điểm 1, trong đó CD112R là CD112R của người.
13. Dược phẩm chứa kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, theo điểm 1, và chất mang dược dụng.
14. Dược phẩm theo điểm 13, còn chứa ít nhất một chất điều trị bổ sung.
15. Dược phẩm theo điểm 13, còn chứa:
- a. chất đối kháng PD-1, PD-L1, CTLA-4, Lag-3, TIM-3, TIGIT, CD96, PVRL1, PVRL2, PVRL3, PVRL4, CD155, CD47, CD39 hoặc IL-27;
 - b. chất chủ vận STING; hoặc
 - c. tổ hợp của (a) và (b).
16. Dược phẩm theo điểm 13, còn chứa chất đối kháng TIGIT.
17. Dược phẩm theo điểm 13, còn chứa chất đối kháng CD96.
18. Dược phẩm theo điểm 13, còn chứa chất đối kháng PD-1 hoặc PD-L1.
19. Dược phẩm theo điểm 13, còn chứa hai hoặc nhiều chất đối kháng PD-1, chất đối kháng PD-L1, chất đối kháng TIGIT, và/hoặc chất đối kháng CD96.
20. Axit nucleic mã hóa kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12.
21. Tế bào chủ chứa axit nucleic theo điểm 20.

22. Phương pháp tạo ra kháng thể được phân lập hoặc phân gán kết kháng nguyên của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 21 ở các điều kiện trong đó kháng thể được phân lập được biểu hiện.

DANH SÁCH TRÌNH TỰ

<110> SURFACE ONCOLOGY, INC.
ADIMAB LLC

<120> Kháng thể được phân lập hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó mà gắn kết với CD112R và được phẩm chứa kháng thể này

<130> 01219-0001-00PCT

<150> US 62/701,065

<151> 2018-07-20

<150> US 62/844,958

<151> 2019-05-08

<160> 4018

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 2 - CDR1 của VH

<400> 1

Phe Thr Phe Ser Glu Tyr Thr Met Asn

1

5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 2 - CDR2 của VH

<400> 2

Ala Ile Val Gly Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 2-CDR3 của VH

<400> 3

Ala Lys Asp Tyr Ser Ser Gly Asp Trp Ile Asp Tyr Gly Met Asp Val

1

5

10

15

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 2-CDR1 của VL

<400> 4

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1

5

10

<210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 2 - CDR2 của VL
 <400> 5
 Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr
 1 5

<210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 2 - CDR3 của VL
 <400> 6
 Gln Gln Phe Asp Leu Leu Pro Pro Thr
 1 5

<210> 7
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 2 - FR1 của VH
 <400> 7
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 20 25

<210> 8
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 2 - FR2 của VH
 <400> 8
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 1 5 10

<210> 9
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 2 - FR3 của VH
 <400> 9
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

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

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 2 - FR4 của VH

<400> 10

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 11

<211> 369

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 2 - ADN của VH

<400> 11

Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly
 1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys Thr
 20 25 30

Gly Gly Thr Cys Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 35 40 45

Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr
 50 55 60

Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Thr Thr
 65 70 75 80

Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Ala Ala Thr Ala Thr
 85 90 95

Ala Cys Cys Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Cys
 100 105 110

Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys
 130 135 140

Thr Cys Ala Gly Cys Thr Ala Thr Thr Gly Thr Ala Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160

Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Ala Thr Ala
 165 170 175

Cys Thr Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly

180 185 190
 Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala
 195 200 205
 Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Thr Thr Cys
 210 215 220
 Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Thr Ala Thr
 225 230 235 240
 Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys
 245 250 255
 Thr Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys
 260 265 270
 Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys
 275 280 285
 Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr
 290 295 300
 Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Thr Cys Gly Ala
 305 310 315 320
 Thr Thr Ala Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Cys Gly Thr Ala
 325 330 335
 Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Cys Ala Ala
 340 345 350
 Cys Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys
 355 360 365
 Ala

<210> 12

<211> 123

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 2 - Protein của VH

<400> 12

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Tyr Ser Ser Gly Asp Trp Ile Asp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 13

<211> 23

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 2 - FR1 của VL

<400> 13

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 2 - FR2 của VL

<400> 14

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 15

<211> 32

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 2 - FR3 của VL

<400> 15

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 2 - FR4 của VL

<400> 16

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 17

<211> 321

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 2 - ADN của VL

<400> 17

Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr
20 25 30

Gly Thr Cys Thr Gly Cys Ala Thr Cys Thr Gly Thr Ala Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala
50 55 60

Cys Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Cys Ala
65 70 75 80

Gly Gly Ala Cys Ala Thr Thr Ala Gly Cys Ala Ala Cys Thr Ala Thr
85 90 95

Thr Thr Ala Ala Ala Thr Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Cys
100 105 110

Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Ala Gly Cys
115 120 125

Cys Cys Cys Thr Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys
130 135 140

Thr Ala Cys Gly Ala Thr Gly Cys Ala Thr Cys Cys Ala Ala Thr Thr
145 150 155 160

Thr Gly Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly Gly Gly Gly Thr Cys Cys Cys
165 170 175

Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala
180 185 190

Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly
195 200 205

Ala Thr Thr Thr Thr Ala Cys Thr Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr

```

210                215                220
Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr
225                230                235                240
Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Thr Thr Gly Cys Ala Ala Cys Ala Thr
245                250                255
Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr
260                265                270
Cys Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Cys Thr
275                280                285
Ala Cys Thr Thr Thr Thr Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala
290                295                300
Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Thr Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala
305                310                315                320

```

Ala

```

<210> 18
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 2 - Protein của VL
<400> 18
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1                5                10                15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20                25                30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35                40                45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50                55                60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                70                75                80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Leu Leu Pro Pro
85                90                95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100                105
<210> 19
<400> 19
000

```


<210> 20
<400> 20
000
<210> 21
<400> 21
000
<210> 22
<400> 22
000
<210> 23
<400> 23
000
<210> 24
<400> 24
000
<210> 25
<400> 25
000
<210> 26
<400> 26
000
<210> 27
<400> 27
000
<210> 28
<400> 28
000
<210> 29
<400> 29
000
<210> 30
<400> 30
000
<210> 31
<400> 31
000
<210> 32
<400> 32
000
<210> 33
<400> 33
000
<210> 34
<400> 34
000
<210> 35
<400> 35
000
<210> 36
<400> 36
000
<210> 37
<400> 37
000

<210> 38
<400> 38
000
<210> 39
<400> 39
000
<210> 40
<400> 40
000
<210> 41
<400> 41
000
<210> 42
<400> 42
000
<210> 43
<400> 43
000
<210> 44
<400> 44
000
<210> 45
<400> 45
000
<210> 46
<400> 46
000
<210> 47
<400> 47
000
<210> 48
<400> 48
000
<210> 49
<400> 49
000
<210> 50
<400> 50
000
<210> 51
<400> 51
000
<210> 52
<400> 52
000
<210> 53
<400> 53
000
<210> 54
<400> 54
000
<210> 55
<400> 55
000

<210> 56
<400> 56
000
<210> 57
<400> 57
000
<210> 58
<400> 58
000
<210> 59
<400> 59
000
<210> 60
<400> 60
000
<210> 61
<400> 61
000
<210> 62
<400> 62
000
<210> 63
<400> 63
000
<210> 64
<400> 64
000
<210> 65
<400> 65
000
<210> 66
<400> 66
000
<210> 67
<400> 67
000
<210> 68
<400> 68
000
<210> 69
<400> 69
000
<210> 70
<400> 70
000
<210> 71
<400> 71
000
<210> 72
<400> 72
000
<210> 73
<400> 73
000

<210> 74
<400> 74
000
<210> 75
<400> 75
000
<210> 76
<400> 76
000
<210> 77
<400> 77
000
<210> 78
<400> 78
000
<210> 79
<400> 79
000
<210> 80
<400> 80
000
<210> 81
<400> 81
000
<210> 82
<400> 82
000
<210> 83
<400> 83
000
<210> 84
<400> 84
000
<210> 85
<400> 85
000
<210> 86
<400> 86
000
<210> 87
<400> 87
000
<210> 88
<400> 88
000
<210> 89
<400> 89
000
<210> 90
<400> 90
000
<210> 91
<400> 91
000

```

<210> 92
<400> 92
000
<210> 93
<400> 93
000
<210> 94
<400> 94
000
<210> 95
<400> 95
000
<210> 96
<400> 96
000
<210> 97
<400> 97
000
<210> 98
<400> 98
000
<210> 99
<400> 99
000
<210> 100
<400> 100
000
<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 5 - CDR1 của VH
<400> 101
Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ile
1 5

<210> 102
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 5 - CDR2 của VH
<400> 102
Ala Ile Ser Gly Gly Gly Glu Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 103
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp

```

<220>
 <223> Tổng hợp: 5 - CDR3 của VH
 <400> 103
 Ala Lys Asp Tyr Ser Ser Gly Asp Trp Ile Asp Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

 <210> 104
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 5 - CDR1 của VL
 <400> 104
 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

 <210> 105
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 5 - CDR2 của VL
 <400> 105
 Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr
 1 5

 <210> 106
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 5 - CDR3 của VL
 <400> 106
 Gln Gln Phe Asp Leu Leu Pro Pro Thr
 1 5

 <210> 107
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 5 - FR1 của VH
 <400> 107
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 20 25

 <210> 108
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>

<223> Tổng hợp: 5 - FR2 của VH

<400> 108

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 109

<211> 30

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 5 - FR3 của VH

<400> 109

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

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

<210> 110

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 5 - FR4 của VH

<400> 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 111

<211> 369

<212> ADN

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 5 - ADN của VH

<400> 111

gaggtgcagc tgttgaggatc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc gactatgccca tgatatgggt ccgccaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggtg gaggtgaaag cacatactac
180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat
240

ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc caaggactac
300

agctccggag actggatcga ttatggaatg gacgtatggg gccaggggaac aactgtcacc
360

gtctcctca

369

<210> 112

<211> 123

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 5 - Protein của VH

<400> 112

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Tyr Ser Ser Gly Asp Trp Ile Asp Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 113

<211> 23

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 5 - FR1 của VL

<400> 113

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 114

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 5 - FR2 của VL

<400> 114

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 115

<211> 32

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>
 <223> Tổng hợp: 5 - FR3 của VL
 <400> 115
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 <210> 116
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 5 - FR4 của VL
 <400> 116
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10
 <210> 117
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 5 - ADN của VL
 <400> 117
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
 60
 atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca
 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtcccatca
 180
 aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct
 240
 gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ttcgatctcc tcctcctac ttttggcgga
 300
 gggaccaagg ttgagatcaa a
 321
 <210> 118
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 5 - Protein của VL
 <400> 118
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Leu Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 119
 <400> 119
 000
 <210> 120
 <400> 120
 000
 <210> 121
 <400> 121
 000
 <210> 122
 <400> 122
 000
 <210> 123
 <400> 123
 000
 <210> 124
 <400> 124
 000
 <210> 125
 <400> 125
 000
 <210> 126
 <400> 126
 000
 <210> 127
 <400> 127
 000
 <210> 128
 <400> 128
 000
 <210> 129
 <400> 129
 000
 <210> 130
 <400> 130
 000
 <210> 131
 <400> 131
 000
 <210> 132
 <400> 132

000
<210> 133
<400> 133
000
<210> 134
<400> 134
000
<210> 135
<400> 135
000
<210> 136
<400> 136
000
<210> 137
<400> 137
000
<210> 138
<400> 138
000
<210> 139
<400> 139
000
<210> 140
<400> 140
000
<210> 141
<400> 141
000
<210> 142
<400> 142
000
<210> 143
<400> 143
000
<210> 144
<400> 144
000
<210> 145
<400> 145
000
<210> 146
<400> 146
000
<210> 147
<400> 147
000
<210> 148
<400> 148
000
<210> 149
<400> 149
000
<210> 150
<400> 150

000
<210> 151
<400> 151
000
<210> 152
<400> 152
000
<210> 153
<400> 153
000
<210> 154
<400> 154
000
<210> 155
<400> 155
000
<210> 156
<400> 156
000
<210> 157
<400> 157
000
<210> 158
<400> 158
000
<210> 159
<400> 159
000
<210> 160
<400> 160
000
<210> 161
<400> 161
000
<210> 162
<400> 162
000
<210> 163
<400> 163
000
<210> 164
<400> 164
000
<210> 165
<400> 165
000
<210> 166
<400> 166
000
<210> 167
<400> 167
000
<210> 168
<400> 168

000
<210> 169
<400> 169
000
<210> 170
<400> 170
000
<210> 171
<400> 171
000
<210> 172
<400> 172
000
<210> 173
<400> 173
000
<210> 174
<400> 174
000
<210> 175
<400> 175
000
<210> 176
<400> 176
000
<210> 177
<400> 177
000
<210> 178
<400> 178
000
<210> 179
<400> 179
000
<210> 180
<400> 180
000
<210> 181
<400> 181
000
<210> 182
<400> 182
000
<210> 183
<400> 183
000
<210> 184
<400> 184
000
<210> 185
<400> 185
000
<210> 186
<400> 186

```

000
<210> 187
<400> 187
000
<210> 188
<400> 188
000
<210> 189
<400> 189
000
<210> 190
<400> 190
000
<210> 191
<400> 191
000
<210> 192
<400> 192
000
<210> 193
<400> 193
000
<210> 194
<400> 194
000
<210> 195
<400> 195
000
<210> 196
<400> 196
000
<210> 197
<400> 197
000
<210> 198
<400> 198
000
<210> 199
<400> 199
000
<210> 200
<400> 200
000
<210> 201
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 44 - CDR1 của VH
<400> 201
Gly Thr Phe Asp Asn Tyr Tyr Ile Ser
1 5
<210> 202

```

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 44 - CDR2 của VH
 <400> 202
 Gly Ile Phe Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 203
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 44 - CDR3 của VH
 <400> 203
 Ala Arg Glu Val Gly His Tyr Ser Gly Ser Pro Tyr Tyr Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 204
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 44 - CDR1 của VL
 <400> 204
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 205
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 44 - CDR2 của VL
 <400> 205
 Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
 1 5

<210> 206
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 44 - CDR3 của VL
 <400> 206
 Gln Gln Val Gly Pro Tyr Leu Thr
 1 5

<210> 207
 <211> 26

```

<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 44 - FR1 của VH
<400> 207
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
          20          25

<210> 208
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 44 - FR2 của VH
<400> 208
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1          5          10

<210> 209
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 44 - FR3 của VH
<400> 209
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1          5          10          15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          20          25          30

<210> 210
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 44 - FR4 của VH
<400> 210
Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1          5          10

<210> 211
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 44 - ADN của VH
<400> 211
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc
60

```


tcctgcaagg cttctggagg caccttcgac aactattaca tcagctgggt gcgacaggcc
 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggaggg atcttcccta tcttcggtac cgcaaactac
 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac
 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagaagtc
 300
 ggacactact ccggcagccc atactacatg gacgtatggg gcaagggtac aactgtcacc
 360
 gtctcctca
 369

<210> 212

<211> 123

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 44 - Protein của VH

<400> 212

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asp Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Gly Ile Phe Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Val Gly His Tyr Ser Gly Ser Pro Tyr Tyr Met Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 213

<211> 23

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 44 - FR1 của VL

<400> 213

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 214

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 44 - FR2 của VL

<400> 214

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser
1 5 10 15

<210> 215

<211> 32

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 44 - FR3 của VL

<400> 215

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 216

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 44 - FR4 của VL

<400> 216

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 217

<211> 318

<212> ADN

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 44 - ADN của VL

<400> 217

gacatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
60

atcacttgcc gggccagtc gagtattaat agctggttgg cctgggtatca gcagaaacca
120

gggaaagccc ctaagctcct gatctccgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca
180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct
240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag gtcggcccct acctcacttt tggcggaggg
300

accaaggttg agatcaaa

318

<210> 218

<211> 106

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 44 - Protein của VL

<400> 218

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Gly Pro Tyr Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 219

<400> 219

000

<210> 220

<400> 220

000

<210> 221

<400> 221

000

<210> 222

<400> 222

000

<210> 223

<400> 223

000

<210> 224

<400> 224

000

<210> 225

<400> 225

000

<210> 226

<400> 226

000
<210> 227
<400> 227
000
<210> 228
<400> 228
000
<210> 229
<400> 229
000
<210> 230
<400> 230
000
<210> 231
<400> 231
000
<210> 232
<400> 232
000
<210> 233
<400> 233
000
<210> 234
<400> 234
000
<210> 235
<400> 235
000
<210> 236
<400> 236
000
<210> 237
<400> 237
000
<210> 238
<400> 238
000
<210> 239
<400> 239
000
<210> 240
<400> 240
000
<210> 241
<400> 241
000
<210> 242
<400> 242
000
<210> 243
<400> 243
000
<210> 244
<400> 244

000
<210> 245
<400> 245
000
<210> 246
<400> 246
000
<210> 247
<400> 247
000
<210> 248
<400> 248
000
<210> 249
<400> 249
000
<210> 250
<400> 250
000
<210> 251
<400> 251
000
<210> 252
<400> 252
000
<210> 253
<400> 253
000
<210> 254
<400> 254
000
<210> 255
<400> 255
000
<210> 256
<400> 256
000
<210> 257
<400> 257
000
<210> 258
<400> 258
000
<210> 259
<400> 259
000
<210> 260
<400> 260
000
<210> 261
<400> 261
000
<210> 262
<400> 262

000
<210> 263
<400> 263
000
<210> 264
<400> 264
000
<210> 265
<400> 265
000
<210> 266
<400> 266
000
<210> 267
<400> 267
000
<210> 268
<400> 268
000
<210> 269
<400> 269
000
<210> 270
<400> 270
000
<210> 271
<400> 271
000
<210> 272
<400> 272
000
<210> 273
<400> 273
000
<210> 274
<400> 274
000
<210> 275
<400> 275
000
<210> 276
<400> 276
000
<210> 277
<400> 277
000
<210> 278
<400> 278
000
<210> 279
<400> 279
000
<210> 280
<400> 280

000
<210> 281
<400> 281
000
<210> 282
<400> 282
000
<210> 283
<400> 283
000
<210> 284
<400> 284
000
<210> 285
<400> 285
000
<210> 286
<400> 286
000
<210> 287
<400> 287
000
<210> 288
<400> 288
000
<210> 289
<400> 289
000
<210> 290
<400> 290
000
<210> 291
<400> 291
000
<210> 292
<400> 292
000
<210> 293
<400> 293
000
<210> 294
<400> 294
000
<210> 295
<400> 295
000
<210> 296
<400> 296
000
<210> 297
<400> 297
000
<210> 298
<400> 298

000
 <210> 299
 <400> 299
 000
 <210> 300
 <400> 300
 000
 <210> 301
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 58 - CDR1 của VH
 <400> 301
 Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala Met Ser
 1 5

 <210> 302
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 58 - CDR2 của VH
 <400> 302
 Phe Ile Gly Ser Lys Phe Tyr Gly Gly Glu Thr Glu Tyr Thr Ala Ser
 1 5 10 15

 Val Lys Gly

 <210> 303
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 58 - CDR3 của VH
 <400> 303
 Ala Arg Gly Pro Arg Arg Tyr Thr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

 <210> 304
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 58 - CDR1 của VL
 <400> 304
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

 <210> 305
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp

<220>
 <223> Tổng hợp: 58 - CDR2 của VL
 <400> 305
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 306
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 58 - CDR3 của VL
 <400> 306
 Gln Gln Ser Ser Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 307
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 58 - FR1 của VH
 <400> 307
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
 20 25

<210> 308
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 58 - FR2 của VH
 <400> 308
 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
 1 5 10

<210> 309
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 58 - FR3 của VH
 <400> 309
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 310
 <211> 11

<212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 58 - FR4 của VH
 <400> 310
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 311
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 58 - ADN của VH
 <400> 311
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc
 60
 tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcta tgagctgggt ccgccaggct
 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attggaagca aattctatgg tggggaaaca
 180
 gaatacaccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgggtc caaaagcatc
 240
 gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cgggtgtacta ctgcgccaga
 300
 ggaccaagac gctacacata cggaatggac gtatggggcc agggaacaac tgtcacccgc
 360
 tcctca
 366

<210> 312
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 58 - Protein của VH
 <400> 312
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Phe Ile Gly Ser Lys Phe Tyr Gly Gly Glu Thr Glu Tyr Thr Ala
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile
 65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Arg Arg Tyr Thr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 313

<211> 23

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 58 - FR1 của VL

<400> 313

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 314

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 58 - FR2 của VL

<400> 314

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 315

<211> 32

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 58 - FR3 của VL

<400> 315

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 316

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 58 - FR4 của VL

<400> 316

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 317

<211> 318
 <212> ADN
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 58 - ADN của VL
 <400> 317
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca
 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca
 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct
 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctccaccc ccctcacttt tggcggaggg
 300
 accaagggtg agatcaaa
 318

<210> 318
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 58 - Protein của VL
 <400> 318
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Thr Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 319
 <400> 319
 000
 <210> 320
 <400> 320
 000
 <210> 321

<400> 321
000
<210> 322
<400> 322
000
<210> 323
<400> 323
000
<210> 324
<400> 324
000
<210> 325
<400> 325
000
<210> 326
<400> 326
000
<210> 327
<400> 327
000
<210> 328
<400> 328
000
<210> 329
<400> 329
000
<210> 330
<400> 330
000
<210> 331
<400> 331
000
<210> 332
<400> 332
000
<210> 333
<400> 333
000
<210> 334
<400> 334
000
<210> 335
<400> 335
000
<210> 336
<400> 336
000
<210> 337
<400> 337
000
<210> 338
<400> 338
000
<210> 339

<400> 339
000
<210> 340
<400> 340
000
<210> 341
<400> 341
000
<210> 342
<400> 342
000
<210> 343
<400> 343
000
<210> 344
<400> 344
000
<210> 345
<400> 345
000
<210> 346
<400> 346
000
<210> 347
<400> 347
000
<210> 348
<400> 348
000
<210> 349
<400> 349
000
<210> 350
<400> 350
000
<210> 351
<400> 351
000
<210> 352
<400> 352
000
<210> 353
<400> 353
000
<210> 354
<400> 354
000
<210> 355
<400> 355
000
<210> 356
<400> 356
000
<210> 357

<400> 357
000
<210> 358
<400> 358
000
<210> 359
<400> 359
000
<210> 360
<400> 360
000
<210> 361
<400> 361
000
<210> 362
<400> 362
000
<210> 363
<400> 363
000
<210> 364
<400> 364
000
<210> 365
<400> 365
000
<210> 366
<400> 366
000
<210> 367
<400> 367
000
<210> 368
<400> 368
000
<210> 369
<400> 369
000
<210> 370
<400> 370
000
<210> 371
<400> 371
000
<210> 372
<400> 372
000
<210> 373
<400> 373
000
<210> 374
<400> 374
000
<210> 375

<400> 375
000
<210> 376
<400> 376
000
<210> 377
<400> 377
000
<210> 378
<400> 378
000
<210> 379
<400> 379
000
<210> 380
<400> 380
000
<210> 381
<400> 381
000
<210> 382
<400> 382
000
<210> 383
<400> 383
000
<210> 384
<400> 384
000
<210> 385
<400> 385
000
<210> 386
<400> 386
000
<210> 387
<400> 387
000
<210> 388
<400> 388
000
<210> 389
<400> 389
000
<210> 390
<400> 390
000
<210> 391
<400> 391
000
<210> 392
<400> 392
000
<210> 393


```

<400> 393
000
<210> 394
<400> 394
000
<210> 395
<400> 395
000
<210> 396
<400> 396
000
<210> 397
<400> 397
000
<210> 398
<400> 398
000
<210> 399
<400> 399
000
<210> 400
<400> 400
000
<210> 401
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 10 - CDR1 của VH
<400> 401
Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Val His
1 5

<210> 402
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 10 - CDR2 của VH
<400> 402
Gly Ile Ser Trp Ser Ser Gly Leu Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 403
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 10 - CDR3 của VH
<400> 403
Ala Lys Gly Pro Pro Thr Tyr Gln Asp Tyr Phe Asp Leu

```

1 5 10
 <210> 404
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 10 - CDR1 của VL
 <400> 404
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala
 1 5 10

 <210> 405
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 10 - CDR2 của VL
 <400> 405
 Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 1 5

 <210> 406
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 10 - CDR3 của VL
 <400> 406
 Gln Gln Val Ser Phe Phe Pro Pro Ile Thr
 1 5 10

 <210> 407
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 10 - FR1 của VH
 <400> 407
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 20 25

 <210> 408
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 10 - FR2 của VH
 <400> 408
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 1 5 10

<210> 409
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 10 - FR3 của VH
 <400> 409

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

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

<210> 410
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 10 - FR4 của VH
 <400> 410
 Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 411
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 10 - ADN của VH
 <400> 411
 gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc
 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccg tgcactgggt ccggcaagct
 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga gtagtggact aataggctat
 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat
 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggcgggtgt actactgcgc caagggccct
 300
 cctacctacc aagactactt cgacctatgg gggagaggta ccttggtcac cgtctcctca
 360

<210> 412
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 10 - Protein của VH
 <400> 412
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Ser Ser Gly Leu Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Gly Pro Pro Thr Tyr Gln Asp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 413

<211> 23

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 10 - FR1 của VL

<400> 413

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 414

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 10 - FR2 của VL

<400> 414

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 415

<211> 32

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 10 - FR3 của VL

<400> 415

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 416

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 10 - FR4 của VL

<400> 416

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 417

<211> 324

<212> ADN

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 10 - ADN của VL

<400> 417

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc
 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct
 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc
 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct
 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcagtttct tccctcctat cacttttggc
 300
 ggagggacca aggttgagat caaa
 324

<210> 418

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 10 - Protein của VL

<400> 418

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210>	419
<400>	419
000	
<210>	420
<400>	420
000	
<210>	421
<400>	421
000	
<210>	422
<400>	422
000	
<210>	423
<400>	423
000	
<210>	424
<400>	424
000	
<210>	425
<400>	425
000	
<210>	426
<400>	426
000	
<210>	427
<400>	427
000	
<210>	428
<400>	428
000	
<210>	429
<400>	429
000	
<210>	430
<400>	430
000	
<210>	431
<400>	431
000	
<210>	432
<400>	432
000	
<210>	433
<400>	433
000	
<210>	434
<400>	434

000
<210> 435
<400> 435
000
<210> 436
<400> 436
000
<210> 437
<400> 437
000
<210> 438
<400> 438
000
<210> 439
<400> 439
000
<210> 440
<400> 440
000
<210> 441
<400> 441
000
<210> 442
<400> 442
000
<210> 443
<400> 443
000
<210> 444
<400> 444
000
<210> 445
<400> 445
000
<210> 446
<400> 446
000
<210> 447
<400> 447
000
<210> 448
<400> 448
000
<210> 449
<400> 449
000
<210> 450
<400> 450
000
<210> 451
<400> 451
000
<210> 452
<400> 452

000
<210> 453
<400> 453
000
<210> 454
<400> 454
000
<210> 455
<400> 455
000
<210> 456
<400> 456
000
<210> 457
<400> 457
000
<210> 458
<400> 458
000
<210> 459
<400> 459
000
<210> 460
<400> 460
000
<210> 461
<400> 461
000
<210> 462
<400> 462
000
<210> 463
<400> 463
000
<210> 464
<400> 464
000
<210> 465
<400> 465
000
<210> 466
<400> 466
000
<210> 467
<400> 467
000
<210> 468
<400> 468
000
<210> 469
<400> 469
000
<210> 470
<400> 470

000
<210> 471
<400> 471
000
<210> 472
<400> 472
000
<210> 473
<400> 473
000
<210> 474
<400> 474
000
<210> 475
<400> 475
000
<210> 476
<400> 476
000
<210> 477
<400> 477
000
<210> 478
<400> 478
000
<210> 479
<400> 479
000
<210> 480
<400> 480
000
<210> 481
<400> 481
000
<210> 482
<400> 482
000
<210> 483
<400> 483
000
<210> 484
<400> 484
000
<210> 485
<400> 485
000
<210> 486
<400> 486
000
<210> 487
<400> 487
000
<210> 488
<400> 488

```

000
<210> 489
<400> 489
000
<210> 490
<400> 490
000
<210> 491
<400> 491
000
<210> 492
<400> 492
000
<210> 493
<400> 493
000
<210> 494
<400> 494
000
<210> 495
<400> 495
000
<210> 496
<400> 496
000
<210> 497
<400> 497
000
<210> 498
<400> 498
000
<210> 499
<400> 499
000
<210> 500
<400> 500
000
<210> 501
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 38 - CDR1 của VH
<400> 501
Phe Thr Phe Ser Gly His Leu Met Ser
1          5

<210> 502
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 38 - CDR2 của VH
<400> 502

```

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

Gly

<210> 503
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 38 - CDR3 của VH
 <400> 503
 Ala Arg Asp Ala Tyr Tyr Asp Asp Trp Ser Gly Trp Ala Asp Trp Tyr
 1 5 10 15

Phe Asp Leu

<210> 504
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 38 - CDR1 của VL
 <400> 504
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 505
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 38 - CDR2 của VL
 <400> 505
 Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 1 5

<210> 506
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 38 - CDR3 của VL
 <400> 506
 Gln Gln Val Ser Leu Leu Pro Pro Thr
 1 5

<210> 507
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>

<223> Tổng hợp: 38 - FR1 của VH

<400> 507

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
20 25

<210> 508

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 38 - FR2 của VH

<400> 508

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 509

<211> 30

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 38 - FR3 của VH

<400> 509

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

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

<210> 510

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 38 - FR4 của VH

<400> 510

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 511

<211> 378

<212> ADN

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 38 - ADN của VH

<400> 511

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc
60

tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc ggacacctaa tgagctgggt ccgccaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggat ccgcaggtga aacatactac
180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat
 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagatgcg
 300
 tactacgacg actggagcgg atgggccgat tgggtacttcg atttatgggg gagaggtacc
 360
 ttgggtcacccg tctcctca
 378

<210> 512

<211> 126

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 38 - Protein của VH

<400> 512

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Ala Tyr Tyr Asp Asp Trp Ser Gly Trp Ala Asp Trp Tyr
 100 105 110

Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 513

<211> 23

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 38 - FR1 của VL

<400> 513

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 20

<210> 514

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 38 - FR2 của VL
 <400> 514
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 515
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 38 - FR3 của VL
 <400> 515
 Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 516
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 38 - FR4 của VL
 <400> 516
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 517
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 38 - ADN của VL
 <400> 517
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc
 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct
 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc
 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct
 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcagtctcc tccctcctac ttttggcgga
 300
 gggaccaagg ttgagatcaa a
 321

<210> 518
 <211> 107

<212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 38 - Protein của VL
 <400> 518
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Ser Leu Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 519
 <400> 519
 000
 <210> 520
 <400> 520
 000
 <210> 521
 <400> 521
 000
 <210> 522
 <400> 522
 000
 <210> 523
 <400> 523
 000
 <210> 524
 <400> 524
 000
 <210> 525
 <400> 525
 000
 <210> 526
 <400> 526
 000
 <210> 527
 <400> 527
 000
 <210> 528

<400> 528
000
<210> 529
<400> 529
000
<210> 530
<400> 530
000
<210> 531
<400> 531
000
<210> 532
<400> 532
000
<210> 533
<400> 533
000
<210> 534
<400> 534
000
<210> 535
<400> 535
000
<210> 536
<400> 536
000
<210> 537
<400> 537
000
<210> 538
<400> 538
000
<210> 539
<400> 539
000
<210> 540
<400> 540
000
<210> 541
<400> 541
000
<210> 542
<400> 542
000
<210> 543
<400> 543
000
<210> 544
<400> 544
000
<210> 545
<400> 545
000
<210> 546

<400> 546
000
<210> 547
<400> 547
000
<210> 548
<400> 548
000
<210> 549
<400> 549
000
<210> 550
<400> 550
000
<210> 551
<400> 551
000
<210> 552
<400> 552
000
<210> 553
<400> 553
000
<210> 554
<400> 554
000
<210> 555
<400> 555
000
<210> 556
<400> 556
000
<210> 557
<400> 557
000
<210> 558
<400> 558
000
<210> 559
<400> 559
000
<210> 560
<400> 560
000
<210> 561
<400> 561
000
<210> 562
<400> 562
000
<210> 563
<400> 563
000
<210> 564

<400> 564
000
<210> 565
<400> 565
000
<210> 566
<400> 566
000
<210> 567
<400> 567
000
<210> 568
<400> 568
000
<210> 569
<400> 569
000
<210> 570
<400> 570
000
<210> 571
<400> 571
000
<210> 572
<400> 572
000
<210> 573
<400> 573
000
<210> 574
<400> 574
000
<210> 575
<400> 575
000
<210> 576
<400> 576
000
<210> 577
<400> 577
000
<210> 578
<400> 578
000
<210> 579
<400> 579
000
<210> 580
<400> 580
000
<210> 581
<400> 581
000
<210> 582

<400> 582
000
<210> 583
<400> 583
000
<210> 584
<400> 584
000
<210> 585
<400> 585
000
<210> 586
<400> 586
000
<210> 587
<400> 587
000
<210> 588
<400> 588
000
<210> 589
<400> 589
000
<210> 590
<400> 590
000
<210> 591
<400> 591
000
<210> 592
<400> 592
000
<210> 593
<400> 593
000
<210> 594
<400> 594
000
<210> 595
<400> 595
000
<210> 596
<400> 596
000
<210> 597
<400> 597
000
<210> 598
<400> 598
000
<210> 599
<400> 599
000
<210> 600

```

<400> 600
000
<210> 601
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 15 - CDR1 của VH
<400> 601
Phe Thr Phe Gly Asp Val Ala Met Ser
1          5

<210> 602
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 15 - CDR2 của VH
<400> 602
Tyr Ile Gly Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Glu Tyr Thr Ala Ser
1          5          10          15

Val Lys Gly

<210> 603
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 15 - CDR3 của VH
<400> 603
Ala Arg Ala Gly His Ser Tyr Gly Ser Ile Ala Ser Asn Trp Phe Asp
1          5          10          15

Pro

<210> 604
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 15 - CDR1 của VL
<400> 604
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1          5          10

<210> 605
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 15 - CDR2 của VL

```

<400> 605

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 606

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 15 - CDR3 của VL

<400> 606

Gln Gln Gly Phe Tyr Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 607

<211> 26

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 15 - FR1 của VH

<400> 607

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
20 25

<210> 608

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 15 - FR2 của VH

<400> 608

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 609

<211> 30

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 15 - FR3 của VH

<400> 609

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 610

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>
 <223> Tổng hợp: 15 - FR4 của VH
 <400> 610
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

 <210> 611
 <211> 378
 <212> ADN
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 15 - ADN của VH
 <400> 611
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc
 60
 tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gatgtcgcta tgtcctgggt ccgccagggt
 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtaggttac attggaagca aagcttatgg tggggaaaca
 180
 gaatacacccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgggtc caaaagcatc
 240
 gcctatctgc aatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cgggtgtacta ctgcgccaga
 300
 gctggacaca gctacggatc catcgccagc aactggttcg acccatgggg acaggggtaca
 360
 ttggtcacccg tctcctca
 378

 <210> 612
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 15 - Protein của VH
 <400> 612
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

 Gly Tyr Ile Gly Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Glu Tyr Thr Ala
 50 55 60

 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile
 65 70 75 80

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

 Tyr Cys Ala Arg Ala Gly His Ser Tyr Gly Ser Ile Ala Ser Asn Trp

100 105 110
 Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 613
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 15 - FR1 của VL
 <400> 613
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20
 <210> 614
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 15 - FR2 của VL
 <400> 614
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15
 <210> 615
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 15 - FR3 của VL
 <400> 615
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 <210> 616
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 15 - FR4 của VL
 <400> 616
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10
 <210> 617
 <211> 321
 <212> ADN

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 15 - ADN của VL

<400> 617

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca
120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca
180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct
240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ggattctaca ctccttggac ttttggcgga
300
gggaccaagg ttgagatcaa a
321

<210> 618

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 15 - Protein của VL

<400> 618

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

<210> 619

<400> 619

000

<210> 620

<400> 620

000

<210> 621

<400> 621

000

<210> 622
<400> 622
000
<210> 623
<400> 623
000
<210> 624
<400> 624
000
<210> 625
<400> 625
000
<210> 626
<400> 626
000
<210> 627
<400> 627
000
<210> 628
<400> 628
000
<210> 629
<400> 629
000
<210> 630
<400> 630
000
<210> 631
<400> 631
000
<210> 632
<400> 632
000
<210> 633
<400> 633
000
<210> 634
<400> 634
000
<210> 635
<400> 635
000
<210> 636
<400> 636
000
<210> 637
<400> 637
000
<210> 638
<400> 638
000
<210> 639
<400> 639
000

<210> 640
<400> 640
000
<210> 641
<400> 641
000
<210> 642
<400> 642
000
<210> 643
<400> 643
000
<210> 644
<400> 644
000
<210> 645
<400> 645
000
<210> 646
<400> 646
000
<210> 647
<400> 647
000
<210> 648
<400> 648
000
<210> 649
<400> 649
000
<210> 650
<400> 650
000
<210> 651
<400> 651
000
<210> 652
<400> 652
000
<210> 653
<400> 653
000
<210> 654
<400> 654
000
<210> 655
<400> 655
000
<210> 656
<400> 656
000
<210> 657
<400> 657
000

<210> 658
<400> 658
000
<210> 659
<400> 659
000
<210> 660
<400> 660
000
<210> 661
<400> 661
000
<210> 662
<400> 662
000
<210> 663
<400> 663
000
<210> 664
<400> 664
000
<210> 665
<400> 665
000
<210> 666
<400> 666
000
<210> 667
<400> 667
000
<210> 668
<400> 668
000
<210> 669
<400> 669
000
<210> 670
<400> 670
000
<210> 671
<400> 671
000
<210> 672
<400> 672
000
<210> 673
<400> 673
000
<210> 674
<400> 674
000
<210> 675
<400> 675
000

<210> 676
<400> 676
000
<210> 677
<400> 677
000
<210> 678
<400> 678
000
<210> 679
<400> 679
000
<210> 680
<400> 680
000
<210> 681
<400> 681
000
<210> 682
<400> 682
000
<210> 683
<400> 683
000
<210> 684
<400> 684
000
<210> 685
<400> 685
000
<210> 686
<400> 686
000
<210> 687
<400> 687
000
<210> 688
<400> 688
000
<210> 689
<400> 689
000
<210> 690
<400> 690
000
<210> 691
<400> 691
000
<210> 692
<400> 692
000
<210> 693
<400> 693
000

<210> 694

<400> 694

000

<210> 695

<400> 695

000

<210> 696

<400> 696

000

<210> 697

<400> 697

000

<210> 698

<400> 698

000

<210> 699

<400> 699

000

<210> 700

<400> 700

000

<210> 701

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 35 - CDR1 của VH

<400> 701

Gly Thr Phe Ser Ser Ala Ala Ile Ser
1 5

<210> 702

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 35 - CDR2 của VH

<400> 702

Asn Ile Ile Pro Ile Val Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 703

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 35 - CDR3 của VH

<400> 703

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 704
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 35 - CDR1 của VL
 <400> 704
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 705
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 35 - CDR2 của VL
 <400> 705
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 706
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 35 - CDR3 của VL
 <400> 706
 Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
 1 5

<210> 707
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 35 - FR1 của VH
 <400> 707
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 20 25

<210> 708
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 35 - FR2 của VH
 <400> 708
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10

<210> 709

<211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 35 - FR3 của VH
 <400> 709
 Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 710
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 35 - FR4 của VH
 <400> 710
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 711
 <211> 369
 <212> ADN
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 35 - ADN của VH
 <400> 711
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc
 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc tccgccgcta tcagctgggt gcgacaggcc
 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggaaac atcatcccta tcgtaggtat agcaaactac
 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac
 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagacacg
 300
 ggacggggat acaccagaca cttctggttt gaccctggg gacaggggtac attggtcacc
 360
 gtctcctca
 369

<210> 712
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 35 - Protein của VH
 <400> 712
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ala
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asn Ile Ile Pro Ile Val Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 713

<211> 23

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 35 - FR1 của VL

<400> 713

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 714

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 35 - FR2 của VL

<400> 714

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 715

<211> 32

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 35 - FR3 của VL

<400> 715

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 716

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 35 - FR4 của VL

<400> 716

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 717

<211> 318

<212> ADN

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 35 - ADN của VL

<400> 717

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca
 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca
 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct
 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg
 300

accaagggtg agatcaaa
 318

<210> 718

<211> 106

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 35 - Protein của VL

<400> 718

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

73

000
<210> 735
<400> 735
000
<210> 736
<400> 736
000
<210> 737
<400> 737
000
<210> 738
<400> 738
000
<210> 739
<400> 739
000
<210> 740
<400> 740
000
<210> 741
<400> 741
000
<210> 742
<400> 742
000
<210> 743
<400> 743
000
<210> 744
<400> 744
000
<210> 745
<400> 745
000
<210> 746
<400> 746
000
<210> 747
<400> 747
000
<210> 748
<400> 748
000
<210> 749
<400> 749
000
<210> 750
<400> 750
000
<210> 751
<400> 751
000
<210> 752
<400> 752

000
<210> 753
<400> 753
000
<210> 754
<400> 754
000
<210> 755
<400> 755
000
<210> 756
<400> 756
000
<210> 757
<400> 757
000
<210> 758
<400> 758
000
<210> 759
<400> 759
000
<210> 760
<400> 760
000
<210> 761
<400> 761
000
<210> 762
<400> 762
000
<210> 763
<400> 763
000
<210> 764
<400> 764
000
<210> 765
<400> 765
000
<210> 766
<400> 766
000
<210> 767
<400> 767
000
<210> 768
<400> 768
000
<210> 769
<400> 769
000
<210> 770
<400> 770

000
<210> 771
<400> 771
000
<210> 772
<400> 772
000
<210> 773
<400> 773
000
<210> 774
<400> 774
000
<210> 775
<400> 775
000
<210> 776
<400> 776
000
<210> 777
<400> 777
000
<210> 778
<400> 778
000
<210> 779
<400> 779
000
<210> 780
<400> 780
000
<210> 781
<400> 781
000
<210> 782
<400> 782
000
<210> 783
<400> 783
000
<210> 784
<400> 784
000
<210> 785
<400> 785
000
<210> 786
<400> 786
000
<210> 787
<400> 787
000
<210> 788
<400> 788

```

000
<210> 789
<400> 789
000
<210> 790
<400> 790
000
<210> 791
<400> 791
000
<210> 792
<400> 792
000
<210> 793
<400> 793
000
<210> 794
<400> 794
000
<210> 795
<400> 795
000
<210> 796
<400> 796
000
<210> 797
<400> 797
000
<210> 798
<400> 798
000
<210> 799
<400> 799
000
<210> 800
<400> 800
000
<210> 801
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 47 - CDR1 của VH
<400> 801
Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Ile Ser
1          5

<210> 802
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 47 - CDR2 của VH
<400> 802

```

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 803

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 47 - CDR3 của VH

<400> 803

Ala Arg Gly Arg Gly Ala Leu Ala Leu Val Gly Pro Tyr Tyr Gly Met
 1 5 10 15

Asp Val

<210> 804

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 47 - CDR1 của VL

<400> 804

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1 5 10 15

<210> 805

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 47 - CDR2 của VL

<400> 805

Leu Gly Ser His Arg Ala Ser
 1 5

<210> 806

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 47 - CDR3 của VL

<400> 806

Met Gln Ala Leu Arg Ala Pro Thr
 1 5

<210> 807

<211> 26

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 47 - FR1 của VH

<400> 807

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 808

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 47 - FR2 của VH

<400> 808

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 809

<211> 30

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 47 - FR3 của VH

<400> 809

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 810

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 47 - FR4 của VH

<400> 810

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 811

<211> 375

<212> ADN

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 47 - ADN của VH

<400> 811

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc
60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc
120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac
180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac
 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagggcaga
 300
 ggcgctctgg cactcgctcg accatactac ggaatggacg tatggggcca gggaacaact
 360
 gtcaccgtct cctca
 375

<210> 812

<211> 125

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 47 - Protein của VH

<400> 812

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Arg Gly Ala Leu Ala Leu Val Gly Pro Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 813

<211> 23

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 47 - FR1 của VL

<400> 813

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
 20

<210> 814

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 47 - FR2 của VL
 <400> 814
 Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 815
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 47 - FR3 của VL
 <400> 815
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 816
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 47 - FR4 của VL
 <400> 816
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 817
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 47 - ADN của VL
 <400> 817
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc
 60
 atctcctgca ggtctagtca ggcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg
 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc tcatcggggc
 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc
 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaggcact ccgagcccct
 300
 acttttggcg gagggaccaa ggttgagatc aaa
 333

<210> 818
 <211> 111

```

<212>  PRT
<213>  Trình tự tổng hợp
<220>
<223>  Tổng hợp: 47 - Protein của VL
<400>  818
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1          5          10          15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20          25          30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35          40          45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser His Arg Ala Ser Gly Val Pro
50          55          60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85          90          95

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

<210>  819
<400>  819
000
<210>  820
<400>  820
000
<210>  821
<400>  821
000
<210>  822
<400>  822
000
<210>  823
<400>  823
000
<210>  824
<400>  824
000
<210>  825
<400>  825
000
<210>  826
<400>  826
000
<210>  827
<400>  827
000
<210>  828

```

<400> 828
000
<210> 829
<400> 829
000
<210> 830
<400> 830
000
<210> 831
<400> 831
000
<210> 832
<400> 832
000
<210> 833
<400> 833
000
<210> 834
<400> 834
000
<210> 835
<400> 835
000
<210> 836
<400> 836
000
<210> 837
<400> 837
000
<210> 838
<400> 838
000
<210> 839
<400> 839
000
<210> 840
<400> 840
000
<210> 841
<400> 841
000
<210> 842
<400> 842
000
<210> 843
<400> 843
000
<210> 844
<400> 844
000
<210> 845
<400> 845
000
<210> 846

<400> 846
000
<210> 847
<400> 847
000
<210> 848
<400> 848
000
<210> 849
<400> 849
000
<210> 850
<400> 850
000
<210> 851
<400> 851
000
<210> 852
<400> 852
000
<210> 853
<400> 853
000
<210> 854
<400> 854
000
<210> 855
<400> 855
000
<210> 856
<400> 856
000
<210> 857
<400> 857
000
<210> 858
<400> 858
000
<210> 859
<400> 859
000
<210> 860
<400> 860
000
<210> 861
<400> 861
000
<210> 862
<400> 862
000
<210> 863
<400> 863
000
<210> 864

<400> 864
000
<210> 865
<400> 865
000
<210> 866
<400> 866
000
<210> 867
<400> 867
000
<210> 868
<400> 868
000
<210> 869
<400> 869
000
<210> 870
<400> 870
000
<210> 871
<400> 871
000
<210> 872
<400> 872
000
<210> 873
<400> 873
000
<210> 874
<400> 874
000
<210> 875
<400> 875
000
<210> 876
<400> 876
000
<210> 877
<400> 877
000
<210> 878
<400> 878
000
<210> 879
<400> 879
000
<210> 880
<400> 880
000
<210> 881
<400> 881
000
<210> 882

<400> 882
000
<210> 883
<400> 883
000
<210> 884
<400> 884
000
<210> 885
<400> 885
000
<210> 886
<400> 886
000
<210> 887
<400> 887
000
<210> 888
<400> 888
000
<210> 889
<400> 889
000
<210> 890
<400> 890
000
<210> 891
<400> 891
000
<210> 892
<400> 892
000
<210> 893
<400> 893
000
<210> 894
<400> 894
000
<210> 895
<400> 895
000
<210> 896
<400> 896
000
<210> 897
<400> 897
000
<210> 898
<400> 898
000
<210> 899
<400> 899
000
<210> 900

<400> 900

000

<210> 901

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 46 - CDR1 của VH

<400> 901

Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 902

<211> 19

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 46 - CDR2 của VH

<400> 902

Phe Ile Gly Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Thr Ala Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 903

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 46 - CDR3 của VH

<400> 903

Ala Arg Gly Pro Arg Arg Tyr Thr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 904

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 46 - CDR1 của VL

<400> 904

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 905

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 46 - CDR2 của VL

<400> 905

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 906
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 46 - CDR3 của VL
 <400> 906
 Gln Gln Ser Ser Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 907
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 46 - FR1 của VH
 <400> 907
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
 20 25

<210> 908
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 46 - FR2 của VH
 <400> 908
 Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
 1 5 10

<210> 909
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 46 - FR3 của VH
 <400> 909
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 910
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 46 - FR4 của VH
 <400> 910

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 911

<211> 366

<212> ADN

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 46 - ADN của VH

<400> 911

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc
60

tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcta tgagctgggt ccgccaggct
120

ccaggggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attggaagca aagcctatgg tgggacaaca
180

gaatacacccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgggtc caaaagcatc
240

gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cgggtgtacta ctgcgccaga
300

ggaccaagac gctacacata cggaatggac gtatggggcc aggaacaac tgtcaccgtc
360

tcctca

366

<210> 912

<211> 122

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 46 - Protein của VH

<400> 912

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

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

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

Gly Phe Ile Gly Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Thr Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Arg Arg Tyr Thr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 913
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 46 - FR1 của VL
 <400> 913
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 914
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 46 - FR2 của VL
 <400> 914
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 915
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 46 - FR3 của VL
 <400> 915
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 916
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 46 - FR4 của VL
 <400> 916
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 917
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 46 - ADN của VL

<400> 917
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca
120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca
180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct
240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctccaccc ccctcacttt tggcggaggg
300
accaaggttg agatcaaa
318

<210> 918
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 46 - Protein của VL
<400> 918

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

<210> 919
<400> 919
000
<210> 920
<400> 920
000
<210> 921
<400> 921
000
<210> 922
<400> 922
000

<210> 923
<400> 923
000
<210> 924
<400> 924
000
<210> 925
<400> 925
000
<210> 926
<400> 926
000
<210> 927
<400> 927
000
<210> 928
<400> 928
000
<210> 929
<400> 929
000
<210> 930
<400> 930
000
<210> 931
<400> 931
000
<210> 932
<400> 932
000
<210> 933
<400> 933
000
<210> 934
<400> 934
000
<210> 935
<400> 935
000
<210> 936
<400> 936
000
<210> 937
<400> 937
000
<210> 938
<400> 938
000
<210> 939
<400> 939
000
<210> 940
<400> 940
000

<210> 941
<400> 941
000
<210> 942
<400> 942
000
<210> 943
<400> 943
000
<210> 944
<400> 944
000
<210> 945
<400> 945
000
<210> 946
<400> 946
000
<210> 947
<400> 947
000
<210> 948
<400> 948
000
<210> 949
<400> 949
000
<210> 950
<400> 950
000
<210> 951
<400> 951
000
<210> 952
<400> 952
000
<210> 953
<400> 953
000
<210> 954
<400> 954
000
<210> 955
<400> 955
000
<210> 956
<400> 956
000
<210> 957
<400> 957
000
<210> 958
<400> 958
000

<210> 959
<400> 959
000
<210> 960
<400> 960
000
<210> 961
<400> 961
000
<210> 962
<400> 962
000
<210> 963
<400> 963
000
<210> 964
<400> 964
000
<210> 965
<400> 965
000
<210> 966
<400> 966
000
<210> 967
<400> 967
000
<210> 968
<400> 968
000
<210> 969
<400> 969
000
<210> 970
<400> 970
000
<210> 971
<400> 971
000
<210> 972
<400> 972
000
<210> 973
<400> 973
000
<210> 974
<400> 974
000
<210> 975
<400> 975
000
<210> 976
<400> 976
000

<210> 977
<400> 977
000
<210> 978
<400> 978
000
<210> 979
<400> 979
000
<210> 980
<400> 980
000
<210> 981
<400> 981
000
<210> 982
<400> 982
000
<210> 983
<400> 983
000
<210> 984
<400> 984
000
<210> 985
<400> 985
000
<210> 986
<400> 986
000
<210> 987
<400> 987
000
<210> 988
<400> 988
000
<210> 989
<400> 989
000
<210> 990
<400> 990
000
<210> 991
<400> 991
000
<210> 992
<400> 992
000
<210> 993
<400> 993
000
<210> 994
<400> 994
000


```

<210> 995
<400> 995
000
<210> 996
<400> 996
000
<210> 997
<400> 997
000
<210> 998
<400> 998
000
<210> 999
<400> 999
000
<210> 1000
<400> 1000
000
<210> 1001
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 32 - CDR1 của VH
<400> 1001
Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1          5

<210> 1002
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 32 - CDR2 của VH
<400> 1002
Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1          5          10          15

Gly

<210> 1003
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 32 - CDR3 của VH
<400> 1003
Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
1          5          10          15

<210> 1004
<211> 11
<212> PRT

```

<213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 32 - CDR1 của VL
 <400> 1004
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

 <210> 1005
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 32 - CDR2 của VL
 <400> 1005
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

 <210> 1006
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 32 - CDR3 của VL
 <400> 1006
 Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
 1 5

 <210> 1007
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 32 - FR1 của VH
 <400> 1007
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 20 25

 <210> 1008
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 32 - FR2 của VH
 <400> 1008
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10

 <210> 1009
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 32 - FR3 của VH

<400> 1009

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 1010

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 32 - FR4 của VH

<400> 1010

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 1011

<211> 369

<212> ADN

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 32 - ADN của VH

<400> 1011

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc
60
tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc
120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctctggtac agcaaactac
180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac
240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacacg
300
ggacggggat acaccagaca cttctggttt gaccctggg gacagggtac attggtcacc
360
gtctcctca
369

<210> 1012

<211> 123

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 32 - Protein của VH

<400> 1012

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1013

<211> 23

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 32 - FR1 của VL

<400> 1013

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 1014

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 32 - FR2 của VL

<400> 1014

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 1015

<211> 32

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 32 - FR3 của VL

<400> 1015

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 1016
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 32 - FR4 của VL
 <400> 1016
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 1017
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 32 - ADN của VL
 <400> 1017
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca
 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca
 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactcttca ccatcagcag tctgcaacct
 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg
 300
 accaagggtg agatcaaa
 318

<210> 1018
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 32 - Protein của VL
 <400> 1018
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1019
<400> 1019
000
<210> 1020
<400> 1020
000
<210> 1021
<400> 1021
000
<210> 1022
<400> 1022
000
<210> 1023
<400> 1023
000
<210> 1024
<400> 1024
000
<210> 1025
<400> 1025
000
<210> 1026
<400> 1026
000
<210> 1027
<400> 1027
000
<210> 1028
<400> 1028
000
<210> 1029
<400> 1029
000
<210> 1030
<400> 1030
000
<210> 1031
<400> 1031
000
<210> 1032
<400> 1032
000
<210> 1033
<400> 1033
000
<210> 1034
<400> 1034
000
<210> 1035
<400> 1035

000
<210> 1036
<400> 1036
000
<210> 1037
<400> 1037
000
<210> 1038
<400> 1038
000
<210> 1039
<400> 1039
000
<210> 1040
<400> 1040
000
<210> 1041
<400> 1041
000
<210> 1042
<400> 1042
000
<210> 1043
<400> 1043
000
<210> 1044
<400> 1044
000
<210> 1045
<400> 1045
000
<210> 1046
<400> 1046
000
<210> 1047
<400> 1047
000
<210> 1048
<400> 1048
000
<210> 1049
<400> 1049
000
<210> 1050
<400> 1050
000
<210> 1051
<400> 1051
000
<210> 1052
<400> 1052
000
<210> 1053
<400> 1053

000
<210> 1054
<400> 1054
000
<210> 1055
<400> 1055
000
<210> 1056
<400> 1056
000
<210> 1057
<400> 1057
000
<210> 1058
<400> 1058
000
<210> 1059
<400> 1059
000
<210> 1060
<400> 1060
000
<210> 1061
<400> 1061
000
<210> 1062
<400> 1062
000
<210> 1063
<400> 1063
000
<210> 1064
<400> 1064
000
<210> 1065
<400> 1065
000
<210> 1066
<400> 1066
000
<210> 1067
<400> 1067
000
<210> 1068
<400> 1068
000
<210> 1069
<400> 1069
000
<210> 1070
<400> 1070
000
<210> 1071
<400> 1071

000
<210> 1072
<400> 1072
000
<210> 1073
<400> 1073
000
<210> 1074
<400> 1074
000
<210> 1075
<400> 1075
000
<210> 1076
<400> 1076
000
<210> 1077
<400> 1077
000
<210> 1078
<400> 1078
000
<210> 1079
<400> 1079
000
<210> 1080
<400> 1080
000
<210> 1081
<400> 1081
000
<210> 1082
<400> 1082
000
<210> 1083
<400> 1083
000
<210> 1084
<400> 1084
000
<210> 1085
<400> 1085
000
<210> 1086
<400> 1086
000
<210> 1087
<400> 1087
000
<210> 1088
<400> 1088
000
<210> 1089
<400> 1089

000
<210> 1090
<400> 1090
000
<210> 1091
<400> 1091
000
<210> 1092
<400> 1092
000
<210> 1093
<400> 1093
000
<210> 1094
<400> 1094
000
<210> 1095
<400> 1095
000
<210> 1096
<400> 1096
000
<210> 1097
<400> 1097
000
<210> 1098
<400> 1098
000
<210> 1099
<400> 1099
000
<210> 1100
<400> 1100
000
<210> 1101
<400> 1101
000
<210> 1102
<400> 1102
000
<210> 1103
<400> 1103
000
<210> 1104
<400> 1104
000
<210> 1105
<400> 1105
000
<210> 1106
<400> 1106
000
<210> 1107
<400> 1107

000
<210> 1108
<400> 1108
000
<210> 1109
<400> 1109
000
<210> 1110
<400> 1110
000
<210> 1111
<400> 1111
000
<210> 1112
<400> 1112
000
<210> 1113
<400> 1113
000
<210> 1114
<400> 1114
000
<210> 1115
<400> 1115
000
<210> 1116
<400> 1116
000
<210> 1117
<400> 1117
000
<210> 1118
<400> 1118
000
<210> 1119
<400> 1119
000
<210> 1120
<400> 1120
000
<210> 1121
<400> 1121
000
<210> 1122
<400> 1122
000
<210> 1123
<400> 1123
000
<210> 1124
<400> 1124
000
<210> 1125
<400> 1125

000
<210> 1126
<400> 1126
000
<210> 1127
<400> 1127
000
<210> 1128
<400> 1128
000
<210> 1129
<400> 1129
000
<210> 1130
<400> 1130
000
<210> 1131
<400> 1131
000
<210> 1132
<400> 1132
000
<210> 1133
<400> 1133
000
<210> 1134
<400> 1134
000
<210> 1135
<400> 1135
000
<210> 1136
<400> 1136
000
<210> 1137
<400> 1137
000
<210> 1138
<400> 1138
000
<210> 1139
<400> 1139
000
<210> 1140
<400> 1140
000
<210> 1141
<400> 1141
000
<210> 1142
<400> 1142
000
<210> 1143
<400> 1143

000
<210> 1144
<400> 1144
000
<210> 1145
<400> 1145
000
<210> 1146
<400> 1146
000
<210> 1147
<400> 1147
000
<210> 1148
<400> 1148
000
<210> 1149
<400> 1149
000
<210> 1150
<400> 1150
000
<210> 1151
<400> 1151
000
<210> 1152
<400> 1152
000
<210> 1153
<400> 1153
000
<210> 1154
<400> 1154
000
<210> 1155
<400> 1155
000
<210> 1156
<400> 1156
000
<210> 1157
<400> 1157
000
<210> 1158
<400> 1158
000
<210> 1159
<400> 1159
000
<210> 1160
<400> 1160
000
<210> 1161
<400> 1161

000
<210> 1162
<400> 1162
000
<210> 1163
<400> 1163
000
<210> 1164
<400> 1164
000
<210> 1165
<400> 1165
000
<210> 1166
<400> 1166
000
<210> 1167
<400> 1167
000
<210> 1168
<400> 1168
000
<210> 1169
<400> 1169
000
<210> 1170
<400> 1170
000
<210> 1171
<400> 1171
000
<210> 1172
<400> 1172
000
<210> 1173
<400> 1173
000
<210> 1174
<400> 1174
000
<210> 1175
<400> 1175
000
<210> 1176
<400> 1176
000
<210> 1177
<400> 1177
000
<210> 1178
<400> 1178
000
<210> 1179
<400> 1179

000
<210> 1180
<400> 1180
000
<210> 1181
<400> 1181
000
<210> 1182
<400> 1182
000
<210> 1183
<400> 1183
000
<210> 1184
<400> 1184
000
<210> 1185
<400> 1185
000
<210> 1186
<400> 1186
000
<210> 1187
<400> 1187
000
<210> 1188
<400> 1188
000
<210> 1189
<400> 1189
000
<210> 1190
<400> 1190
000
<210> 1191
<400> 1191
000
<210> 1192
<400> 1192
000
<210> 1193
<400> 1193
000
<210> 1194
<400> 1194
000
<210> 1195
<400> 1195
000
<210> 1196
<400> 1196
000
<210> 1197
<400> 1197

000
<210> 1198
<400> 1198
000
<210> 1199
<400> 1199
000
<210> 1200
<400> 1200
000
<210> 1201
<400> 1201
000
<210> 1202
<400> 1202
000
<210> 1203
<400> 1203
000
<210> 1204
<400> 1204
000
<210> 1205
<400> 1205
000
<210> 1206
<400> 1206
000
<210> 1207
<400> 1207
000
<210> 1208
<400> 1208
000
<210> 1209
<400> 1209
000
<210> 1210
<400> 1210
000
<210> 1211
<400> 1211
000
<210> 1212
<400> 1212
000
<210> 1213
<400> 1213
000
<210> 1214
<400> 1214
000
<210> 1215
<400> 1215

000
<210> 1216
<400> 1216
000
<210> 1217
<400> 1217
000
<210> 1218
<400> 1218
000
<210> 1219
<400> 1219
000
<210> 1220
<400> 1220
000
<210> 1221
<400> 1221
000
<210> 1222
<400> 1222
000
<210> 1223
<400> 1223
000
<210> 1224
<400> 1224
000
<210> 1225
<400> 1225
000
<210> 1226
<400> 1226
000
<210> 1227
<400> 1227
000
<210> 1228
<400> 1228
000
<210> 1229
<400> 1229
000
<210> 1230
<400> 1230
000
<210> 1231
<400> 1231
000
<210> 1232
<400> 1232
000
<210> 1233
<400> 1233

000
<210> 1234
<400> 1234
000
<210> 1235
<400> 1235
000
<210> 1236
<400> 1236
000
<210> 1237
<400> 1237
000
<210> 1238
<400> 1238
000
<210> 1239
<400> 1239
000
<210> 1240
<400> 1240
000
<210> 1241
<400> 1241
000
<210> 1242
<400> 1242
000
<210> 1243
<400> 1243
000
<210> 1244
<400> 1244
000
<210> 1245
<400> 1245
000
<210> 1246
<400> 1246
000
<210> 1247
<400> 1247
000
<210> 1248
<400> 1248
000
<210> 1249
<400> 1249
000
<210> 1250
<400> 1250
000
<210> 1251
<400> 1251

000
<210> 1252
<400> 1252
000
<210> 1253
<400> 1253
000
<210> 1254
<400> 1254
000
<210> 1255
<400> 1255
000
<210> 1256
<400> 1256
000
<210> 1257
<400> 1257
000
<210> 1258
<400> 1258
000
<210> 1259
<400> 1259
000
<210> 1260
<400> 1260
000
<210> 1261
<400> 1261
000
<210> 1262
<400> 1262
000
<210> 1263
<400> 1263
000
<210> 1264
<400> 1264
000
<210> 1265
<400> 1265
000
<210> 1266
<400> 1266
000
<210> 1267
<400> 1267
000
<210> 1268
<400> 1268
000
<210> 1269
<400> 1269

000
<210> 1270
<400> 1270
000
<210> 1271
<400> 1271
000
<210> 1272
<400> 1272
000
<210> 1273
<400> 1273
000
<210> 1274
<400> 1274
000
<210> 1275
<400> 1275
000
<210> 1276
<400> 1276
000
<210> 1277
<400> 1277
000
<210> 1278
<400> 1278
000
<210> 1279
<400> 1279
000
<210> 1280
<400> 1280
000
<210> 1281
<400> 1281
000
<210> 1282
<400> 1282
000
<210> 1283
<400> 1283
000
<210> 1284
<400> 1284
000
<210> 1285
<400> 1285
000
<210> 1286
<400> 1286
000
<210> 1287
<400> 1287

000
<210> 1288
<400> 1288
000
<210> 1289
<400> 1289
000
<210> 1290
<400> 1290
000
<210> 1291
<400> 1291
000
<210> 1292
<400> 1292
000
<210> 1293
<400> 1293
000
<210> 1294
<400> 1294
000
<210> 1295
<400> 1295
000
<210> 1296
<400> 1296
000
<210> 1297
<400> 1297
000
<210> 1298
<400> 1298
000
<210> 1299
<400> 1299
000
<210> 1300
<400> 1300
000
<210> 1301
<400> 1301
000
<210> 1302
<400> 1302
000
<210> 1303
<400> 1303
000
<210> 1304
<400> 1304
000
<210> 1305
<400> 1305

000
<210> 1306
<400> 1306
000
<210> 1307
<400> 1307
000
<210> 1308
<400> 1308
000
<210> 1309
<400> 1309
000
<210> 1310
<400> 1310
000
<210> 1311
<400> 1311
000
<210> 1312
<400> 1312
000
<210> 1313
<400> 1313
000
<210> 1314
<400> 1314
000
<210> 1315
<400> 1315
000
<210> 1316
<400> 1316
000
<210> 1317
<400> 1317
000
<210> 1318
<400> 1318
000
<210> 1319
<400> 1319
000
<210> 1320
<400> 1320
000
<210> 1321
<400> 1321
000
<210> 1322
<400> 1322
000
<210> 1323
<400> 1323

000
<210> 1324
<400> 1324
000
<210> 1325
<400> 1325
000
<210> 1326
<400> 1326
000
<210> 1327
<400> 1327
000
<210> 1328
<400> 1328
000
<210> 1329
<400> 1329
000
<210> 1330
<400> 1330
000
<210> 1331
<400> 1331
000
<210> 1332
<400> 1332
000
<210> 1333
<400> 1333
000
<210> 1334
<400> 1334
000
<210> 1335
<400> 1335
000
<210> 1336
<400> 1336
000
<210> 1337
<400> 1337
000
<210> 1338
<400> 1338
000
<210> 1339
<400> 1339
000
<210> 1340
<400> 1340
000
<210> 1341
<400> 1341

000
<210> 1342
<400> 1342
000
<210> 1343
<400> 1343
000
<210> 1344
<400> 1344
000
<210> 1345
<400> 1345
000
<210> 1346
<400> 1346
000
<210> 1347
<400> 1347
000
<210> 1348
<400> 1348
000
<210> 1349
<400> 1349
000
<210> 1350
<400> 1350
000
<210> 1351
<400> 1351
000
<210> 1352
<400> 1352
000
<210> 1353
<400> 1353
000
<210> 1354
<400> 1354
000
<210> 1355
<400> 1355
000
<210> 1356
<400> 1356
000
<210> 1357
<400> 1357
000
<210> 1358
<400> 1358
000
<210> 1359
<400> 1359

000
<210> 1360
<400> 1360
000
<210> 1361
<400> 1361
000
<210> 1362
<400> 1362
000
<210> 1363
<400> 1363
000
<210> 1364
<400> 1364
000
<210> 1365
<400> 1365
000
<210> 1366
<400> 1366
000
<210> 1367
<400> 1367
000
<210> 1368
<400> 1368
000
<210> 1369
<400> 1369
000
<210> 1370
<400> 1370
000
<210> 1371
<400> 1371
000
<210> 1372
<400> 1372
000
<210> 1373
<400> 1373
000
<210> 1374
<400> 1374
000
<210> 1375
<400> 1375
000
<210> 1376
<400> 1376
000
<210> 1377
<400> 1377

000
<210> 1378
<400> 1378
000
<210> 1379
<400> 1379
000
<210> 1380
<400> 1380
000
<210> 1381
<400> 1381
000
<210> 1382
<400> 1382
000
<210> 1383
<400> 1383
000
<210> 1384
<400> 1384
000
<210> 1385
<400> 1385
000
<210> 1386
<400> 1386
000
<210> 1387
<400> 1387
000
<210> 1388
<400> 1388
000
<210> 1389
<400> 1389
000
<210> 1390
<400> 1390
000
<210> 1391
<400> 1391
000
<210> 1392
<400> 1392
000
<210> 1393
<400> 1393
000
<210> 1394
<400> 1394
000
<210> 1395
<400> 1395

000
<210> 1396
<400> 1396
000
<210> 1397
<400> 1397
000
<210> 1398
<400> 1398
000
<210> 1399
<400> 1399
000
<210> 1400
<400> 1400
000
<210> 1401
<400> 1401
000
<210> 1402
<400> 1402
000
<210> 1403
<400> 1403
000
<210> 1404
<400> 1404
000
<210> 1405
<400> 1405
000
<210> 1406
<400> 1406
000
<210> 1407
<400> 1407
000
<210> 1408
<400> 1408
000
<210> 1409
<400> 1409
000
<210> 1410
<400> 1410
000
<210> 1411
<400> 1411
000
<210> 1412
<400> 1412
000
<210> 1413
<400> 1413

000
<210> 1414
<400> 1414
000
<210> 1415
<400> 1415
000
<210> 1416
<400> 1416
000
<210> 1417
<400> 1417
000
<210> 1418
<400> 1418
000
<210> 1419
<400> 1419
000
<210> 1420
<400> 1420
000
<210> 1421
<400> 1421
000
<210> 1422
<400> 1422
000
<210> 1423
<400> 1423
000
<210> 1424
<400> 1424
000
<210> 1425
<400> 1425
000
<210> 1426
<400> 1426
000
<210> 1427
<400> 1427
000
<210> 1428
<400> 1428
000
<210> 1429
<400> 1429
000
<210> 1430
<400> 1430
000
<210> 1431
<400> 1431

000
<210> 1432
<400> 1432
000
<210> 1433
<400> 1433
000
<210> 1434
<400> 1434
000
<210> 1435
<400> 1435
000
<210> 1436
<400> 1436
000
<210> 1437
<400> 1437
000
<210> 1438
<400> 1438
000
<210> 1439
<400> 1439
000
<210> 1440
<400> 1440
000
<210> 1441
<400> 1441
000
<210> 1442
<400> 1442
000
<210> 1443
<400> 1443
000
<210> 1444
<400> 1444
000
<210> 1445
<400> 1445
000
<210> 1446
<400> 1446
000
<210> 1447
<400> 1447
000
<210> 1448
<400> 1448
000
<210> 1449
<400> 1449

000
<210> 1450
<400> 1450
000
<210> 1451
<400> 1451
000
<210> 1452
<400> 1452
000
<210> 1453
<400> 1453
000
<210> 1454
<400> 1454
000
<210> 1455
<400> 1455
000
<210> 1456
<400> 1456
000
<210> 1457
<400> 1457
000
<210> 1458
<400> 1458
000
<210> 1459
<400> 1459
000
<210> 1460
<400> 1460
000
<210> 1461
<400> 1461
000
<210> 1462
<400> 1462
000
<210> 1463
<400> 1463
000
<210> 1464
<400> 1464
000
<210> 1465
<400> 1465
000
<210> 1466
<400> 1466
000
<210> 1467
<400> 1467

000
<210> 1468
<400> 1468
000
<210> 1469
<400> 1469
000
<210> 1470
<400> 1470
000
<210> 1471
<400> 1471
000
<210> 1472
<400> 1472
000
<210> 1473
<400> 1473
000
<210> 1474
<400> 1474
000
<210> 1475
<400> 1475
000
<210> 1476
<400> 1476
000
<210> 1477
<400> 1477
000
<210> 1478
<400> 1478
000
<210> 1479
<400> 1479
000
<210> 1480
<400> 1480
000
<210> 1481
<400> 1481
000
<210> 1482
<400> 1482
000
<210> 1483
<400> 1483
000
<210> 1484
<400> 1484
000
<210> 1485
<400> 1485

000
<210> 1486
<400> 1486
000
<210> 1487
<400> 1487
000
<210> 1488
<400> 1488
000
<210> 1489
<400> 1489
000
<210> 1490
<400> 1490
000
<210> 1491
<400> 1491
000
<210> 1492
<400> 1492
000
<210> 1493
<400> 1493
000
<210> 1494
<400> 1494
000
<210> 1495
<400> 1495
000
<210> 1496
<400> 1496
000
<210> 1497
<400> 1497
000
<210> 1498
<400> 1498
000
<210> 1499
<400> 1499
000
<210> 1500
<400> 1500
000
<210> 1501
<400> 1501
000
<210> 1502
<400> 1502
000
<210> 1503
<400> 1503

000
<210> 1504
<400> 1504
000
<210> 1505
<400> 1505
000
<210> 1506
<400> 1506
000
<210> 1507
<400> 1507
000
<210> 1508
<400> 1508
000
<210> 1509
<400> 1509
000
<210> 1510
<400> 1510
000
<210> 1511
<400> 1511
000
<210> 1512
<400> 1512
000
<210> 1513
<400> 1513
000
<210> 1514
<400> 1514
000
<210> 1515
<400> 1515
000
<210> 1516
<400> 1516
000
<210> 1517
<400> 1517
000
<210> 1518
<400> 1518
000
<210> 1519
<400> 1519
000
<210> 1520
<400> 1520
000
<210> 1521
<400> 1521

000
<210> 1522
<400> 1522
000
<210> 1523
<400> 1523
000
<210> 1524
<400> 1524
000
<210> 1525
<400> 1525
000
<210> 1526
<400> 1526
000
<210> 1527
<400> 1527
000
<210> 1528
<400> 1528
000
<210> 1529
<400> 1529
000
<210> 1530
<400> 1530
000
<210> 1531
<400> 1531
000
<210> 1532
<400> 1532
000
<210> 1533
<400> 1533
000
<210> 1534
<400> 1534
000
<210> 1535
<400> 1535
000
<210> 1536
<400> 1536
000
<210> 1537
<400> 1537
000
<210> 1538
<400> 1538
000
<210> 1539
<400> 1539

000
<210> 1540
<400> 1540
000
<210> 1541
<400> 1541
000
<210> 1542
<400> 1542
000
<210> 1543
<400> 1543
000
<210> 1544
<400> 1544
000
<210> 1545
<400> 1545
000
<210> 1546
<400> 1546
000
<210> 1547
<400> 1547
000
<210> 1548
<400> 1548
000
<210> 1549
<400> 1549
000
<210> 1550
<400> 1550
000
<210> 1551
<400> 1551
000
<210> 1552
<400> 1552
000
<210> 1553
<400> 1553
000
<210> 1554
<400> 1554
000
<210> 1555
<400> 1555
000
<210> 1556
<400> 1556
000
<210> 1557
<400> 1557

000
<210> 1558
<400> 1558
000
<210> 1559
<400> 1559
000
<210> 1560
<400> 1560
000
<210> 1561
<400> 1561
000
<210> 1562
<400> 1562
000
<210> 1563
<400> 1563
000
<210> 1564
<400> 1564
000
<210> 1565
<400> 1565
000
<210> 1566
<400> 1566
000
<210> 1567
<400> 1567
000
<210> 1568
<400> 1568
000
<210> 1569
<400> 1569
000
<210> 1570
<400> 1570
000
<210> 1571
<400> 1571
000
<210> 1572
<400> 1572
000
<210> 1573
<400> 1573
000
<210> 1574
<400> 1574
000
<210> 1575
<400> 1575

000
<210> 1576
<400> 1576
000
<210> 1577
<400> 1577
000
<210> 1578
<400> 1578
000
<210> 1579
<400> 1579
000
<210> 1580
<400> 1580
000
<210> 1581
<400> 1581
000
<210> 1582
<400> 1582
000
<210> 1583
<400> 1583
000
<210> 1584
<400> 1584
000
<210> 1585
<400> 1585
000
<210> 1586
<400> 1586
000
<210> 1587
<400> 1587
000
<210> 1588
<400> 1588
000
<210> 1589
<400> 1589
000
<210> 1590
<400> 1590
000
<210> 1591
<400> 1591
000
<210> 1592
<400> 1592
000
<210> 1593
<400> 1593

000
<210> 1594
<400> 1594
000
<210> 1595
<400> 1595
000
<210> 1596
<400> 1596
000
<210> 1597
<400> 1597
000
<210> 1598
<400> 1598
000
<210> 1599
<400> 1599
000
<210> 1600
<400> 1600
000
<210> 1601
<400> 1601
000
<210> 1602
<400> 1602
000
<210> 1603
<400> 1603
000
<210> 1604
<400> 1604
000
<210> 1605
<400> 1605
000
<210> 1606
<400> 1606
000
<210> 1607
<400> 1607
000
<210> 1608
<400> 1608
000
<210> 1609
<400> 1609
000
<210> 1610
<400> 1610
000
<210> 1611
<400> 1611

000
<210> 1612
<400> 1612
000
<210> 1613
<400> 1613
000
<210> 1614
<400> 1614
000
<210> 1615
<400> 1615
000
<210> 1616
<400> 1616
000
<210> 1617
<400> 1617
000
<210> 1618
<400> 1618
000
<210> 1619
<400> 1619
000
<210> 1620
<400> 1620
000
<210> 1621
<400> 1621
000
<210> 1622
<400> 1622
000
<210> 1623
<400> 1623
000
<210> 1624
<400> 1624
000
<210> 1625
<400> 1625
000
<210> 1626
<400> 1626
000
<210> 1627
<400> 1627
000
<210> 1628
<400> 1628
000
<210> 1629
<400> 1629

000
<210> 1630
<400> 1630
000
<210> 1631
<400> 1631
000
<210> 1632
<400> 1632
000
<210> 1633
<400> 1633
000
<210> 1634
<400> 1634
000
<210> 1635
<400> 1635
000
<210> 1636
<400> 1636
000
<210> 1637
<400> 1637
000
<210> 1638
<400> 1638
000
<210> 1639
<400> 1639
000
<210> 1640
<400> 1640
000
<210> 1641
<400> 1641
000
<210> 1642
<400> 1642
000
<210> 1643
<400> 1643
000
<210> 1644
<400> 1644
000
<210> 1645
<400> 1645
000
<210> 1646
<400> 1646
000
<210> 1647
<400> 1647

000
<210> 1648
<400> 1648
000
<210> 1649
<400> 1649
000
<210> 1650
<400> 1650
000
<210> 1651
<400> 1651
000
<210> 1652
<400> 1652
000
<210> 1653
<400> 1653
000
<210> 1654
<400> 1654
000
<210> 1655
<400> 1655
000
<210> 1656
<400> 1656
000
<210> 1657
<400> 1657
000
<210> 1658
<400> 1658
000
<210> 1659
<400> 1659
000
<210> 1660
<400> 1660
000
<210> 1661
<400> 1661
000
<210> 1662
<400> 1662
000
<210> 1663
<400> 1663
000
<210> 1664
<400> 1664
000
<210> 1665
<400> 1665

000
<210> 1666
<400> 1666
000
<210> 1667
<400> 1667
000
<210> 1668
<400> 1668
000
<210> 1669
<400> 1669
000
<210> 1670
<400> 1670
000
<210> 1671
<400> 1671
000
<210> 1672
<400> 1672
000
<210> 1673
<400> 1673
000
<210> 1674
<400> 1674
000
<210> 1675
<400> 1675
000
<210> 1676
<400> 1676
000
<210> 1677
<400> 1677
000
<210> 1678
<400> 1678
000
<210> 1679
<400> 1679
000
<210> 1680
<400> 1680
000
<210> 1681
<400> 1681
000
<210> 1682
<400> 1682
000
<210> 1683
<400> 1683

000
<210> 1684
<400> 1684
000
<210> 1685
<400> 1685
000
<210> 1686
<400> 1686
000
<210> 1687
<400> 1687
000
<210> 1688
<400> 1688
000
<210> 1689
<400> 1689
000
<210> 1690
<400> 1690
000
<210> 1691
<400> 1691
000
<210> 1692
<400> 1692
000
<210> 1693
<400> 1693
000
<210> 1694
<400> 1694
000
<210> 1695
<400> 1695
000
<210> 1696
<400> 1696
000
<210> 1697
<400> 1697
000
<210> 1698
<400> 1698
000
<210> 1699
<400> 1699
000
<210> 1700
<400> 1700
000
<210> 1701
<400> 1701

000
<210> 1702
<400> 1702
000
<210> 1703
<400> 1703
000
<210> 1704
<400> 1704
000
<210> 1705
<400> 1705
000
<210> 1706
<400> 1706
000
<210> 1707
<400> 1707
000
<210> 1708
<400> 1708
000
<210> 1709
<400> 1709
000
<210> 1710
<400> 1710
000
<210> 1711
<400> 1711
000
<210> 1712
<400> 1712
000
<210> 1713
<400> 1713
000
<210> 1714
<400> 1714
000
<210> 1715
<400> 1715
000
<210> 1716
<400> 1716
000
<210> 1717
<400> 1717
000
<210> 1718
<400> 1718
000
<210> 1719
<400> 1719

000
<210> 1720
<400> 1720
000
<210> 1721
<400> 1721
000
<210> 1722
<400> 1722
000
<210> 1723
<400> 1723
000
<210> 1724
<400> 1724
000
<210> 1725
<400> 1725
000
<210> 1726
<400> 1726
000
<210> 1727
<400> 1727
000
<210> 1728
<400> 1728
000
<210> 1729
<400> 1729
000
<210> 1730
<400> 1730
000
<210> 1731
<400> 1731
000
<210> 1732
<400> 1732
000
<210> 1733
<400> 1733
000
<210> 1734
<400> 1734
000
<210> 1735
<400> 1735
000
<210> 1736
<400> 1736
000
<210> 1737
<400> 1737

000
<210> 1738
<400> 1738
000
<210> 1739
<400> 1739
000
<210> 1740
<400> 1740
000
<210> 1741
<400> 1741
000
<210> 1742
<400> 1742
000
<210> 1743
<400> 1743
000
<210> 1744
<400> 1744
000
<210> 1745
<400> 1745
000
<210> 1746
<400> 1746
000
<210> 1747
<400> 1747
000
<210> 1748
<400> 1748
000
<210> 1749
<400> 1749
000
<210> 1750
<400> 1750
000
<210> 1751
<400> 1751
000
<210> 1752
<400> 1752
000
<210> 1753
<400> 1753
000
<210> 1754
<400> 1754
000
<210> 1755
<400> 1755

000
<210> 1756
<400> 1756
000
<210> 1757
<400> 1757
000
<210> 1758
<400> 1758
000
<210> 1759
<400> 1759
000
<210> 1760
<400> 1760
000
<210> 1761
<400> 1761
000
<210> 1762
<400> 1762
000
<210> 1763
<400> 1763
000
<210> 1764
<400> 1764
000
<210> 1765
<400> 1765
000
<210> 1766
<400> 1766
000
<210> 1767
<400> 1767
000
<210> 1768
<400> 1768
000
<210> 1769
<400> 1769
000
<210> 1770
<400> 1770
000
<210> 1771
<400> 1771
000
<210> 1772
<400> 1772
000
<210> 1773
<400> 1773

000
<210> 1774
<400> 1774
000
<210> 1775
<400> 1775
000
<210> 1776
<400> 1776
000
<210> 1777
<400> 1777
000
<210> 1778
<400> 1778
000
<210> 1779
<400> 1779
000
<210> 1780
<400> 1780
000
<210> 1781
<400> 1781
000
<210> 1782
<400> 1782
000
<210> 1783
<400> 1783
000
<210> 1784
<400> 1784
000
<210> 1785
<400> 1785
000
<210> 1786
<400> 1786
000
<210> 1787
<400> 1787
000
<210> 1788
<400> 1788
000
<210> 1789
<400> 1789
000
<210> 1790
<400> 1790
000
<210> 1791
<400> 1791

000
<210> 1792
<400> 1792
000
<210> 1793
<400> 1793
000
<210> 1794
<400> 1794
000
<210> 1795
<400> 1795
000
<210> 1796
<400> 1796
000
<210> 1797
<400> 1797
000
<210> 1798
<400> 1798
000
<210> 1799
<400> 1799
000
<210> 1800
<400> 1800
000
<210> 1801
<400> 1801
000
<210> 1802
<400> 1802
000
<210> 1803
<400> 1803
000
<210> 1804
<400> 1804
000
<210> 1805
<400> 1805
000
<210> 1806
<400> 1806
000
<210> 1807
<400> 1807
000
<210> 1808
<400> 1808
000
<210> 1809
<400> 1809

000
<210> 1810
<400> 1810
000
<210> 1811
<400> 1811
000
<210> 1812
<400> 1812
000
<210> 1813
<400> 1813
000
<210> 1814
<400> 1814
000
<210> 1815
<400> 1815
000
<210> 1816
<400> 1816
000
<210> 1817
<400> 1817
000
<210> 1818
<400> 1818
000
<210> 1819
<400> 1819
000
<210> 1820
<400> 1820
000
<210> 1821
<400> 1821
000
<210> 1822
<400> 1822
000
<210> 1823
<400> 1823
000
<210> 1824
<400> 1824
000
<210> 1825
<400> 1825
000
<210> 1826
<400> 1826
000
<210> 1827
<400> 1827

000
<210> 1828
<400> 1828
000
<210> 1829
<400> 1829
000
<210> 1830
<400> 1830
000
<210> 1831
<400> 1831
000
<210> 1832
<400> 1832
000
<210> 1833
<400> 1833
000
<210> 1834
<400> 1834
000
<210> 1835
<400> 1835
000
<210> 1836
<400> 1836
000
<210> 1837
<400> 1837
000
<210> 1838
<400> 1838
000
<210> 1839
<400> 1839
000
<210> 1840
<400> 1840
000
<210> 1841
<400> 1841
000
<210> 1842
<400> 1842
000
<210> 1843
<400> 1843
000
<210> 1844
<400> 1844
000
<210> 1845
<400> 1845

000
<210> 1846
<400> 1846
000
<210> 1847
<400> 1847
000
<210> 1848
<400> 1848
000
<210> 1849
<400> 1849
000
<210> 1850
<400> 1850
000
<210> 1851
<400> 1851
000
<210> 1852
<400> 1852
000
<210> 1853
<400> 1853
000
<210> 1854
<400> 1854
000
<210> 1855
<400> 1855
000
<210> 1856
<400> 1856
000
<210> 1857
<400> 1857
000
<210> 1858
<400> 1858
000
<210> 1859
<400> 1859
000
<210> 1860
<400> 1860
000
<210> 1861
<400> 1861
000
<210> 1862
<400> 1862
000
<210> 1863
<400> 1863

000
<210> 1864
<400> 1864
000
<210> 1865
<400> 1865
000
<210> 1866
<400> 1866
000
<210> 1867
<400> 1867
000
<210> 1868
<400> 1868
000
<210> 1869
<400> 1869
000
<210> 1870
<400> 1870
000
<210> 1871
<400> 1871
000
<210> 1872
<400> 1872
000
<210> 1873
<400> 1873
000
<210> 1874
<400> 1874
000
<210> 1875
<400> 1875
000
<210> 1876
<400> 1876
000
<210> 1877
<400> 1877
000
<210> 1878
<400> 1878
000
<210> 1879
<400> 1879
000
<210> 1880
<400> 1880
000
<210> 1881
<400> 1881

000
<210> 1882
<400> 1882
000
<210> 1883
<400> 1883
000
<210> 1884
<400> 1884
000
<210> 1885
<400> 1885
000
<210> 1886
<400> 1886
000
<210> 1887
<400> 1887
000
<210> 1888
<400> 1888
000
<210> 1889
<400> 1889
000
<210> 1890
<400> 1890
000
<210> 1891
<400> 1891
000
<210> 1892
<400> 1892
000
<210> 1893
<400> 1893
000
<210> 1894
<400> 1894
000
<210> 1895
<400> 1895
000
<210> 1896
<400> 1896
000
<210> 1897
<400> 1897
000
<210> 1898
<400> 1898
000
<210> 1899
<400> 1899

000
<210> 1900
<400> 1900
000
<210> 1901
<400> 1901
000
<210> 1902
<400> 1902
000
<210> 1903
<400> 1903
000
<210> 1904
<400> 1904
000
<210> 1905
<400> 1905
000
<210> 1906
<400> 1906
000
<210> 1907
<400> 1907
000
<210> 1908
<400> 1908
000
<210> 1909
<400> 1909
000
<210> 1910
<400> 1910
000
<210> 1911
<400> 1911
000
<210> 1912
<400> 1912
000
<210> 1913
<400> 1913
000
<210> 1914
<400> 1914
000
<210> 1915
<400> 1915
000
<210> 1916
<400> 1916
000
<210> 1917
<400> 1917

000
<210> 1918
<400> 1918
000
<210> 1919
<400> 1919
000
<210> 1920
<400> 1920
000
<210> 1921
<400> 1921
000
<210> 1922
<400> 1922
000
<210> 1923
<400> 1923
000
<210> 1924
<400> 1924
000
<210> 1925
<400> 1925
000
<210> 1926
<400> 1926
000
<210> 1927
<400> 1927
000
<210> 1928
<400> 1928
000
<210> 1929
<400> 1929
000
<210> 1930
<400> 1930
000
<210> 1931
<400> 1931
000
<210> 1932
<400> 1932
000
<210> 1933
<400> 1933
000
<210> 1934
<400> 1934
000
<210> 1935
<400> 1935

000
<210> 1936
<400> 1936
000
<210> 1937
<400> 1937
000
<210> 1938
<400> 1938
000
<210> 1939
<400> 1939
000
<210> 1940
<400> 1940
000
<210> 1941
<400> 1941
000
<210> 1942
<400> 1942
000
<210> 1943
<400> 1943
000
<210> 1944
<400> 1944
000
<210> 1945
<400> 1945
000
<210> 1946
<400> 1946
000
<210> 1947
<400> 1947
000
<210> 1948
<400> 1948
000
<210> 1949
<400> 1949
000
<210> 1950
<400> 1950
000
<210> 1951
<400> 1951
000
<210> 1952
<400> 1952
000
<210> 1953
<400> 1953

000
<210> 1954
<400> 1954
000
<210> 1955
<400> 1955
000
<210> 1956
<400> 1956
000
<210> 1957
<400> 1957
000
<210> 1958
<400> 1958
000
<210> 1959
<400> 1959
000
<210> 1960
<400> 1960
000
<210> 1961
<400> 1961
000
<210> 1962
<400> 1962
000
<210> 1963
<400> 1963
000
<210> 1964
<400> 1964
000
<210> 1965
<400> 1965
000
<210> 1966
<400> 1966
000
<210> 1967
<400> 1967
000
<210> 1968
<400> 1968
000
<210> 1969
<400> 1969
000
<210> 1970
<400> 1970
000
<210> 1971
<400> 1971

000
<210> 1972
<400> 1972
000
<210> 1973
<400> 1973
000
<210> 1974
<400> 1974
000
<210> 1975
<400> 1975
000
<210> 1976
<400> 1976
000
<210> 1977
<400> 1977
000
<210> 1978
<400> 1978
000
<210> 1979
<400> 1979
000
<210> 1980
<400> 1980
000
<210> 1981
<400> 1981
000
<210> 1982
<400> 1982
000
<210> 1983
<400> 1983
000
<210> 1984
<400> 1984
000
<210> 1985
<400> 1985
000
<210> 1986
<400> 1986
000
<210> 1987
<400> 1987
000
<210> 1988
<400> 1988
000
<210> 1989
<400> 1989

```

000
<210> 1990
<400> 1990
000
<210> 1991
<400> 1991
000
<210> 1992
<400> 1992
000
<210> 1993
<400> 1993
000
<210> 1994
<400> 1994
000
<210> 1995
<400> 1995
000
<210> 1996
<400> 1996
000
<210> 1997
<400> 1997
000
<210> 1998
<400> 1998
000
<210> 1999
<400> 1999
000
<210> 2000
<400> 2000
000
<210> 2001
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 33 - CDR1 của VH
<400> 2001
Gly Thr Phe Gly Asn Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 2002
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 33 - CDR2 của VH
<400> 2002
Gly Ile Ile Pro Ile Pro Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

```

Gly

<210> 2003
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 33 - CDR3 của VH
 <400> 2003
 Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
 1 5 10 15

 <210> 2004
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 33 - CDR1 của VL
 <400> 2004
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

 <210> 2005
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 33 - CDR2 của VL
 <400> 2005
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

 <210> 2006
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 33 - CDR3 của VL
 <400> 2006
 Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
 1 5

 <210> 2007
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 33 - FR1 của VH
 <400> 2007
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

20 25

<210> 2008
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 33 - FR2 của VH
 <400> 2008
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10

<210> 2009
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 33 - FR3 của VH
 <400> 2009
 Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 2010
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 33 - FR4 của VH
 <400> 2010
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 2011
 <211> 369
 <212> ADN
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 33 - ADN của VH
 <400> 2011
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc
 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcgga aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc
 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tcccaggtat cgcaaactac
 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac
 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagacacg
 300
 ggacggggat acaccagaca cttctggttt gaccctggg gacagggtac attggtcacc
 360

gtctcctca
369

<210> 2012

<211> 123

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 33 - Protein của VH

<400> 2012

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Pro Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2013

<211> 23

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 33 - FR1 của VL

<400> 2013

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 2014

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 33 - FR2 của VL

<400> 2014

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 2015

<211> 32

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 33 - FR3 của VL

<400> 2015

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 2016

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 33 - FR4 của VL

<400> 2016

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 2017

<211> 318

<212> ADN

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 33 - ADN của VL

<400> 2017

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca
 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca
 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct
 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg
 300
 accaagggttg agatcaaa
 318

<210> 2018

<211> 106

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 33 - Protein của VL

<400> 2018

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

<210> 2019
 <400> 2019
 000
 <210> 2020
 <400> 2020
 000
 <210> 2021
 <400> 2021
 000
 <210> 2022
 <400> 2022
 000
 <210> 2023
 <400> 2023
 000
 <210> 2024
 <400> 2024
 000
 <210> 2025
 <400> 2025
 000
 <210> 2026
 <400> 2026
 000
 <210> 2027
 <400> 2027
 000
 <210> 2028
 <400> 2028
 000
 <210> 2029
 <400> 2029
 000
 <210> 2030

<400> 2030
000
<210> 2031
<400> 2031
000
<210> 2032
<400> 2032
000
<210> 2033
<400> 2033
000
<210> 2034
<400> 2034
000
<210> 2035
<400> 2035
000
<210> 2036
<400> 2036
000
<210> 2037
<400> 2037
000
<210> 2038
<400> 2038
000
<210> 2039
<400> 2039
000
<210> 2040
<400> 2040
000
<210> 2041
<400> 2041
000
<210> 2042
<400> 2042
000
<210> 2043
<400> 2043
000
<210> 2044
<400> 2044
000
<210> 2045
<400> 2045
000
<210> 2046
<400> 2046
000
<210> 2047
<400> 2047
000
<210> 2048

<400> 2048
000
<210> 2049
<400> 2049
000
<210> 2050
<400> 2050
000
<210> 2051
<400> 2051
000
<210> 2052
<400> 2052
000
<210> 2053
<400> 2053
000
<210> 2054
<400> 2054
000
<210> 2055
<400> 2055
000
<210> 2056
<400> 2056
000
<210> 2057
<400> 2057
000
<210> 2058
<400> 2058
000
<210> 2059
<400> 2059
000
<210> 2060
<400> 2060
000
<210> 2061
<400> 2061
000
<210> 2062
<400> 2062
000
<210> 2063
<400> 2063
000
<210> 2064
<400> 2064
000
<210> 2065
<400> 2065
000
<210> 2066

<400> 2066
000
<210> 2067
<400> 2067
000
<210> 2068
<400> 2068
000
<210> 2069
<400> 2069
000
<210> 2070
<400> 2070
000
<210> 2071
<400> 2071
000
<210> 2072
<400> 2072
000
<210> 2073
<400> 2073
000
<210> 2074
<400> 2074
000
<210> 2075
<400> 2075
000
<210> 2076
<400> 2076
000
<210> 2077
<400> 2077
000
<210> 2078
<400> 2078
000
<210> 2079
<400> 2079
000
<210> 2080
<400> 2080
000
<210> 2081
<400> 2081
000
<210> 2082
<400> 2082
000
<210> 2083
<400> 2083
000
<210> 2084

<400> 2084
000
<210> 2085
<400> 2085
000
<210> 2086
<400> 2086
000
<210> 2087
<400> 2087
000
<210> 2088
<400> 2088
000
<210> 2089
<400> 2089
000
<210> 2090
<400> 2090
000
<210> 2091
<400> 2091
000
<210> 2092
<400> 2092
000
<210> 2093
<400> 2093
000
<210> 2094
<400> 2094
000
<210> 2095
<400> 2095
000
<210> 2096
<400> 2096
000
<210> 2097
<400> 2097
000
<210> 2098
<400> 2098
000
<210> 2099
<400> 2099
000
<210> 2100
<400> 2100
000
<210> 2101
<400> 2101
000
<210> 2102

<400> 2102
000
<210> 2103
<400> 2103
000
<210> 2104
<400> 2104
000
<210> 2105
<400> 2105
000
<210> 2106
<400> 2106
000
<210> 2107
<400> 2107
000
<210> 2108
<400> 2108
000
<210> 2109
<400> 2109
000
<210> 2110
<400> 2110
000
<210> 2111
<400> 2111
000
<210> 2112
<400> 2112
000
<210> 2113
<400> 2113
000
<210> 2114
<400> 2114
000
<210> 2115
<400> 2115
000
<210> 2116
<400> 2116
000
<210> 2117
<400> 2117
000
<210> 2118
<400> 2118
000
<210> 2119
<400> 2119
000
<210> 2120

<400> 2120
000
<210> 2121
<400> 2121
000
<210> 2122
<400> 2122
000
<210> 2123
<400> 2123
000
<210> 2124
<400> 2124
000
<210> 2125
<400> 2125
000
<210> 2126
<400> 2126
000
<210> 2127
<400> 2127
000
<210> 2128
<400> 2128
000
<210> 2129
<400> 2129
000
<210> 2130
<400> 2130
000
<210> 2131
<400> 2131
000
<210> 2132
<400> 2132
000
<210> 2133
<400> 2133
000
<210> 2134
<400> 2134
000
<210> 2135
<400> 2135
000
<210> 2136
<400> 2136
000
<210> 2137
<400> 2137
000
<210> 2138

<400> 2138
000
<210> 2139
<400> 2139
000
<210> 2140
<400> 2140
000
<210> 2141
<400> 2141
000
<210> 2142
<400> 2142
000
<210> 2143
<400> 2143
000
<210> 2144
<400> 2144
000
<210> 2145
<400> 2145
000
<210> 2146
<400> 2146
000
<210> 2147
<400> 2147
000
<210> 2148
<400> 2148
000
<210> 2149
<400> 2149
000
<210> 2150
<400> 2150
000
<210> 2151
<400> 2151
000
<210> 2152
<400> 2152
000
<210> 2153
<400> 2153
000
<210> 2154
<400> 2154
000
<210> 2155
<400> 2155
000
<210> 2156

<400> 2156
000
<210> 2157
<400> 2157
000
<210> 2158
<400> 2158
000
<210> 2159
<400> 2159
000
<210> 2160
<400> 2160
000
<210> 2161
<400> 2161
000
<210> 2162
<400> 2162
000
<210> 2163
<400> 2163
000
<210> 2164
<400> 2164
000
<210> 2165
<400> 2165
000
<210> 2166
<400> 2166
000
<210> 2167
<400> 2167
000
<210> 2168
<400> 2168
000
<210> 2169
<400> 2169
000
<210> 2170
<400> 2170
000
<210> 2171
<400> 2171
000
<210> 2172
<400> 2172
000
<210> 2173
<400> 2173
000
<210> 2174

<400> 2174
000
<210> 2175
<400> 2175
000
<210> 2176
<400> 2176
000
<210> 2177
<400> 2177
000
<210> 2178
<400> 2178
000
<210> 2179
<400> 2179
000
<210> 2180
<400> 2180
000
<210> 2181
<400> 2181
000
<210> 2182
<400> 2182
000
<210> 2183
<400> 2183
000
<210> 2184
<400> 2184
000
<210> 2185
<400> 2185
000
<210> 2186
<400> 2186
000
<210> 2187
<400> 2187
000
<210> 2188
<400> 2188
000
<210> 2189
<400> 2189
000
<210> 2190
<400> 2190
000
<210> 2191
<400> 2191
000
<210> 2192

<400> 2192
000
<210> 2193
<400> 2193
000
<210> 2194
<400> 2194
000
<210> 2195
<400> 2195
000
<210> 2196
<400> 2196
000
<210> 2197
<400> 2197
000
<210> 2198
<400> 2198
000
<210> 2199
<400> 2199
000
<210> 2200
<400> 2200
000
<210> 2201
<400> 2201
000
<210> 2202
<400> 2202
000
<210> 2203
<400> 2203
000
<210> 2204
<400> 2204
000
<210> 2205
<400> 2205
000
<210> 2206
<400> 2206
000
<210> 2207
<400> 2207
000
<210> 2208
<400> 2208
000
<210> 2209
<400> 2209
000
<210> 2210

<400> 2210
000
<210> 2211
<400> 2211
000
<210> 2212
<400> 2212
000
<210> 2213
<400> 2213
000
<210> 2214
<400> 2214
000
<210> 2215
<400> 2215
000
<210> 2216
<400> 2216
000
<210> 2217
<400> 2217
000
<210> 2218
<400> 2218
000
<210> 2219
<400> 2219
000
<210> 2220
<400> 2220
000
<210> 2221
<400> 2221
000
<210> 2222
<400> 2222
000
<210> 2223
<400> 2223
000
<210> 2224
<400> 2224
000
<210> 2225
<400> 2225
000
<210> 2226
<400> 2226
000
<210> 2227
<400> 2227
000
<210> 2228

<400> 2228
000
<210> 2229
<400> 2229
000
<210> 2230
<400> 2230
000
<210> 2231
<400> 2231
000
<210> 2232
<400> 2232
000
<210> 2233
<400> 2233
000
<210> 2234
<400> 2234
000
<210> 2235
<400> 2235
000
<210> 2236
<400> 2236
000
<210> 2237
<400> 2237
000
<210> 2238
<400> 2238
000
<210> 2239
<400> 2239
000
<210> 2240
<400> 2240
000
<210> 2241
<400> 2241
000
<210> 2242
<400> 2242
000
<210> 2243
<400> 2243
000
<210> 2244
<400> 2244
000
<210> 2245
<400> 2245
000
<210> 2246

<400> 2246
000
<210> 2247
<400> 2247
000
<210> 2248
<400> 2248
000
<210> 2249
<400> 2249
000
<210> 2250
<400> 2250
000
<210> 2251
<400> 2251
000
<210> 2252
<400> 2252
000
<210> 2253
<400> 2253
000
<210> 2254
<400> 2254
000
<210> 2255
<400> 2255
000
<210> 2256
<400> 2256
000
<210> 2257
<400> 2257
000
<210> 2258
<400> 2258
000
<210> 2259
<400> 2259
000
<210> 2260
<400> 2260
000
<210> 2261
<400> 2261
000
<210> 2262
<400> 2262
000
<210> 2263
<400> 2263
000
<210> 2264

<400> 2264
000
<210> 2265
<400> 2265
000
<210> 2266
<400> 2266
000
<210> 2267
<400> 2267
000
<210> 2268
<400> 2268
000
<210> 2269
<400> 2269
000
<210> 2270
<400> 2270
000
<210> 2271
<400> 2271
000
<210> 2272
<400> 2272
000
<210> 2273
<400> 2273
000
<210> 2274
<400> 2274
000
<210> 2275
<400> 2275
000
<210> 2276
<400> 2276
000
<210> 2277
<400> 2277
000
<210> 2278
<400> 2278
000
<210> 2279
<400> 2279
000
<210> 2280
<400> 2280
000
<210> 2281
<400> 2281
000
<210> 2282

<400> 2282
000
<210> 2283
<400> 2283
000
<210> 2284
<400> 2284
000
<210> 2285
<400> 2285
000
<210> 2286
<400> 2286
000
<210> 2287
<400> 2287
000
<210> 2288
<400> 2288
000
<210> 2289
<400> 2289
000
<210> 2290
<400> 2290
000
<210> 2291
<400> 2291
000
<210> 2292
<400> 2292
000
<210> 2293
<400> 2293
000
<210> 2294
<400> 2294
000
<210> 2295
<400> 2295
000
<210> 2296
<400> 2296
000
<210> 2297
<400> 2297
000
<210> 2298
<400> 2298
000
<210> 2299
<400> 2299
000
<210> 2300

<400> 2300
000
<210> 2301
<400> 2301
000
<210> 2302
<400> 2302
000
<210> 2303
<400> 2303
000
<210> 2304
<400> 2304
000
<210> 2305
<400> 2305
000
<210> 2306
<400> 2306
000
<210> 2307
<400> 2307
000
<210> 2308
<400> 2308
000
<210> 2309
<400> 2309
000
<210> 2310
<400> 2310
000
<210> 2311
<400> 2311
000
<210> 2312
<400> 2312
000
<210> 2313
<400> 2313
000
<210> 2314
<400> 2314
000
<210> 2315
<400> 2315
000
<210> 2316
<400> 2316
000
<210> 2317
<400> 2317
000
<210> 2318

<400> 2318
000
<210> 2319
<400> 2319
000
<210> 2320
<400> 2320
000
<210> 2321
<400> 2321
000
<210> 2322
<400> 2322
000
<210> 2323
<400> 2323
000
<210> 2324
<400> 2324
000
<210> 2325
<400> 2325
000
<210> 2326
<400> 2326
000
<210> 2327
<400> 2327
000
<210> 2328
<400> 2328
000
<210> 2329
<400> 2329
000
<210> 2330
<400> 2330
000
<210> 2331
<400> 2331
000
<210> 2332
<400> 2332
000
<210> 2333
<400> 2333
000
<210> 2334
<400> 2334
000
<210> 2335
<400> 2335
000
<210> 2336

<400> 2336
000
<210> 2337
<400> 2337
000
<210> 2338
<400> 2338
000
<210> 2339
<400> 2339
000
<210> 2340
<400> 2340
000
<210> 2341
<400> 2341
000
<210> 2342
<400> 2342
000
<210> 2343
<400> 2343
000
<210> 2344
<400> 2344
000
<210> 2345
<400> 2345
000
<210> 2346
<400> 2346
000
<210> 2347
<400> 2347
000
<210> 2348
<400> 2348
000
<210> 2349
<400> 2349
000
<210> 2350
<400> 2350
000
<210> 2351
<400> 2351
000
<210> 2352
<400> 2352
000
<210> 2353
<400> 2353
000
<210> 2354

<400> 2354
000
<210> 2355
<400> 2355
000
<210> 2356
<400> 2356
000
<210> 2357
<400> 2357
000
<210> 2358
<400> 2358
000
<210> 2359
<400> 2359
000
<210> 2360
<400> 2360
000
<210> 2361
<400> 2361
000
<210> 2362
<400> 2362
000
<210> 2363
<400> 2363
000
<210> 2364
<400> 2364
000
<210> 2365
<400> 2365
000
<210> 2366
<400> 2366
000
<210> 2367
<400> 2367
000
<210> 2368
<400> 2368
000
<210> 2369
<400> 2369
000
<210> 2370
<400> 2370
000
<210> 2371
<400> 2371
000
<210> 2372

<400> 2372
000
<210> 2373
<400> 2373
000
<210> 2374
<400> 2374
000
<210> 2375
<400> 2375
000
<210> 2376
<400> 2376
000
<210> 2377
<400> 2377
000
<210> 2378
<400> 2378
000
<210> 2379
<400> 2379
000
<210> 2380
<400> 2380
000
<210> 2381
<400> 2381
000
<210> 2382
<400> 2382
000
<210> 2383
<400> 2383
000
<210> 2384
<400> 2384
000
<210> 2385
<400> 2385
000
<210> 2386
<400> 2386
000
<210> 2387
<400> 2387
000
<210> 2388
<400> 2388
000
<210> 2389
<400> 2389
000
<210> 2390

<400> 2390
000
<210> 2391
<400> 2391
000
<210> 2392
<400> 2392
000
<210> 2393
<400> 2393
000
<210> 2394
<400> 2394
000
<210> 2395
<400> 2395
000
<210> 2396
<400> 2396
000
<210> 2397
<400> 2397
000
<210> 2398
<400> 2398
000
<210> 2399
<400> 2399
000
<210> 2400
<400> 2400
000
<210> 2401
<400> 2401
000
<210> 2402
<400> 2402
000
<210> 2403
<400> 2403
000
<210> 2404
<400> 2404
000
<210> 2405
<400> 2405
000
<210> 2406
<400> 2406
000
<210> 2407
<400> 2407
000
<210> 2408

<400> 2408
000
<210> 2409
<400> 2409
000
<210> 2410
<400> 2410
000
<210> 2411
<400> 2411
000
<210> 2412
<400> 2412
000
<210> 2413
<400> 2413
000
<210> 2414
<400> 2414
000
<210> 2415
<400> 2415
000
<210> 2416
<400> 2416
000
<210> 2417
<400> 2417
000
<210> 2418
<400> 2418
000
<210> 2419
<400> 2419
000
<210> 2420
<400> 2420
000
<210> 2421
<400> 2421
000
<210> 2422
<400> 2422
000
<210> 2423
<400> 2423
000
<210> 2424
<400> 2424
000
<210> 2425
<400> 2425
000
<210> 2426

<400> 2426
000
<210> 2427
<400> 2427
000
<210> 2428
<400> 2428
000
<210> 2429
<400> 2429
000
<210> 2430
<400> 2430
000
<210> 2431
<400> 2431
000
<210> 2432
<400> 2432
000
<210> 2433
<400> 2433
000
<210> 2434
<400> 2434
000
<210> 2435
<400> 2435
000
<210> 2436
<400> 2436
000
<210> 2437
<400> 2437
000
<210> 2438
<400> 2438
000
<210> 2439
<400> 2439
000
<210> 2440
<400> 2440
000
<210> 2441
<400> 2441
000
<210> 2442
<400> 2442
000
<210> 2443
<400> 2443
000
<210> 2444

<400> 2444
000
<210> 2445
<400> 2445
000
<210> 2446
<400> 2446
000
<210> 2447
<400> 2447
000
<210> 2448
<400> 2448
000
<210> 2449
<400> 2449
000
<210> 2450
<400> 2450
000
<210> 2451
<400> 2451
000
<210> 2452
<400> 2452
000
<210> 2453
<400> 2453
000
<210> 2454
<400> 2454
000
<210> 2455
<400> 2455
000
<210> 2456
<400> 2456
000
<210> 2457
<400> 2457
000
<210> 2458
<400> 2458
000
<210> 2459
<400> 2459
000
<210> 2460
<400> 2460
000
<210> 2461
<400> 2461
000
<210> 2462

<400> 2462
000
<210> 2463
<400> 2463
000
<210> 2464
<400> 2464
000
<210> 2465
<400> 2465
000
<210> 2466
<400> 2466
000
<210> 2467
<400> 2467
000
<210> 2468
<400> 2468
000
<210> 2469
<400> 2469
000
<210> 2470
<400> 2470
000
<210> 2471
<400> 2471
000
<210> 2472
<400> 2472
000
<210> 2473
<400> 2473
000
<210> 2474
<400> 2474
000
<210> 2475
<400> 2475
000
<210> 2476
<400> 2476
000
<210> 2477
<400> 2477
000
<210> 2478
<400> 2478
000
<210> 2479
<400> 2479
000
<210> 2480

<400> 2480
000
<210> 2481
<400> 2481
000
<210> 2482
<400> 2482
000
<210> 2483
<400> 2483
000
<210> 2484
<400> 2484
000
<210> 2485
<400> 2485
000
<210> 2486
<400> 2486
000
<210> 2487
<400> 2487
000
<210> 2488
<400> 2488
000
<210> 2489
<400> 2489
000
<210> 2490
<400> 2490
000
<210> 2491
<400> 2491
000
<210> 2492
<400> 2492
000
<210> 2493
<400> 2493
000
<210> 2494
<400> 2494
000
<210> 2495
<400> 2495
000
<210> 2496
<400> 2496
000
<210> 2497
<400> 2497
000
<210> 2498

<400> 2498
000
<210> 2499
<400> 2499
000
<210> 2500
<400> 2500
000
<210> 2501
<400> 2501
000
<210> 2502
<400> 2502
000
<210> 2503
<400> 2503
000
<210> 2504
<400> 2504
000
<210> 2505
<400> 2505
000
<210> 2506
<400> 2506
000
<210> 2507
<400> 2507
000
<210> 2508
<400> 2508
000
<210> 2509
<400> 2509
000
<210> 2510
<400> 2510
000
<210> 2511
<400> 2511
000
<210> 2512
<400> 2512
000
<210> 2513
<400> 2513
000
<210> 2514
<400> 2514
000
<210> 2515
<400> 2515
000
<210> 2516

<400> 2516
000
<210> 2517
<400> 2517
000
<210> 2518
<400> 2518
000
<210> 2519
<400> 2519
000
<210> 2520
<400> 2520
000
<210> 2521
<400> 2521
000
<210> 2522
<400> 2522
000
<210> 2523
<400> 2523
000
<210> 2524
<400> 2524
000
<210> 2525
<400> 2525
000
<210> 2526
<400> 2526
000
<210> 2527
<400> 2527
000
<210> 2528
<400> 2528
000
<210> 2529
<400> 2529
000
<210> 2530
<400> 2530
000
<210> 2531
<400> 2531
000
<210> 2532
<400> 2532
000
<210> 2533
<400> 2533
000
<210> 2534

<400> 2534
000
<210> 2535
<400> 2535
000
<210> 2536
<400> 2536
000
<210> 2537
<400> 2537
000
<210> 2538
<400> 2538
000
<210> 2539
<400> 2539
000
<210> 2540
<400> 2540
000
<210> 2541
<400> 2541
000
<210> 2542
<400> 2542
000
<210> 2543
<400> 2543
000
<210> 2544
<400> 2544
000
<210> 2545
<400> 2545
000
<210> 2546
<400> 2546
000
<210> 2547
<400> 2547
000
<210> 2548
<400> 2548
000
<210> 2549
<400> 2549
000
<210> 2550
<400> 2550
000
<210> 2551
<400> 2551
000
<210> 2552

<400> 2552
000
<210> 2553
<400> 2553
000
<210> 2554
<400> 2554
000
<210> 2555
<400> 2555
000
<210> 2556
<400> 2556
000
<210> 2557
<400> 2557
000
<210> 2558
<400> 2558
000
<210> 2559
<400> 2559
000
<210> 2560
<400> 2560
000
<210> 2561
<400> 2561
000
<210> 2562
<400> 2562
000
<210> 2563
<400> 2563
000
<210> 2564
<400> 2564
000
<210> 2565
<400> 2565
000
<210> 2566
<400> 2566
000
<210> 2567
<400> 2567
000
<210> 2568
<400> 2568
000
<210> 2569
<400> 2569
000
<210> 2570

<400> 2570
000
<210> 2571
<400> 2571
000
<210> 2572
<400> 2572
000
<210> 2573
<400> 2573
000
<210> 2574
<400> 2574
000
<210> 2575
<400> 2575
000
<210> 2576
<400> 2576
000
<210> 2577
<400> 2577
000
<210> 2578
<400> 2578
000
<210> 2579
<400> 2579
000
<210> 2580
<400> 2580
000
<210> 2581
<400> 2581
000
<210> 2582
<400> 2582
000
<210> 2583
<400> 2583
000
<210> 2584
<400> 2584
000
<210> 2585
<400> 2585
000
<210> 2586
<400> 2586
000
<210> 2587
<400> 2587
000
<210> 2588

<400> 2588
000
<210> 2589
<400> 2589
000
<210> 2590
<400> 2590
000
<210> 2591
<400> 2591
000
<210> 2592
<400> 2592
000
<210> 2593
<400> 2593
000
<210> 2594
<400> 2594
000
<210> 2595
<400> 2595
000
<210> 2596
<400> 2596
000
<210> 2597
<400> 2597
000
<210> 2598
<400> 2598
000
<210> 2599
<400> 2599
000
<210> 2600
<400> 2600
000
<210> 2601
<400> 2601
000
<210> 2602
<400> 2602
000
<210> 2603
<400> 2603
000
<210> 2604
<400> 2604
000
<210> 2605
<400> 2605
000
<210> 2606

<400> 2606
000
<210> 2607
<400> 2607
000
<210> 2608
<400> 2608
000
<210> 2609
<400> 2609
000
<210> 2610
<400> 2610
000
<210> 2611
<400> 2611
000
<210> 2612
<400> 2612
000
<210> 2613
<400> 2613
000
<210> 2614
<400> 2614
000
<210> 2615
<400> 2615
000
<210> 2616
<400> 2616
000
<210> 2617
<400> 2617
000
<210> 2618
<400> 2618
000
<210> 2619
<400> 2619
000
<210> 2620
<400> 2620
000
<210> 2621
<400> 2621
000
<210> 2622
<400> 2622
000
<210> 2623
<400> 2623
000
<210> 2624

<400> 2624
000
<210> 2625
<400> 2625
000
<210> 2626
<400> 2626
000
<210> 2627
<400> 2627
000
<210> 2628
<400> 2628
000
<210> 2629
<400> 2629
000
<210> 2630
<400> 2630
000
<210> 2631
<400> 2631
000
<210> 2632
<400> 2632
000
<210> 2633
<400> 2633
000
<210> 2634
<400> 2634
000
<210> 2635
<400> 2635
000
<210> 2636
<400> 2636
000
<210> 2637
<400> 2637
000
<210> 2638
<400> 2638
000
<210> 2639
<400> 2639
000
<210> 2640
<400> 2640
000
<210> 2641
<400> 2641
000
<210> 2642

<400> 2642
000
<210> 2643
<400> 2643
000
<210> 2644
<400> 2644
000
<210> 2645
<400> 2645
000
<210> 2646
<400> 2646
000
<210> 2647
<400> 2647
000
<210> 2648
<400> 2648
000
<210> 2649
<400> 2649
000
<210> 2650
<400> 2650
000
<210> 2651
<400> 2651
000
<210> 2652
<400> 2652
000
<210> 2653
<400> 2653
000
<210> 2654
<400> 2654
000
<210> 2655
<400> 2655
000
<210> 2656
<400> 2656
000
<210> 2657
<400> 2657
000
<210> 2658
<400> 2658
000
<210> 2659
<400> 2659
000
<210> 2660

<400> 2660
000
<210> 2661
<400> 2661
000
<210> 2662
<400> 2662
000
<210> 2663
<400> 2663
000
<210> 2664
<400> 2664
000
<210> 2665
<400> 2665
000
<210> 2666
<400> 2666
000
<210> 2667
<400> 2667
000
<210> 2668
<400> 2668
000
<210> 2669
<400> 2669
000
<210> 2670
<400> 2670
000
<210> 2671
<400> 2671
000
<210> 2672
<400> 2672
000
<210> 2673
<400> 2673
000
<210> 2674
<400> 2674
000
<210> 2675
<400> 2675
000
<210> 2676
<400> 2676
000
<210> 2677
<400> 2677
000
<210> 2678

<400> 2678
000
<210> 2679
<400> 2679
000
<210> 2680
<400> 2680
000
<210> 2681
<400> 2681
000
<210> 2682
<400> 2682
000
<210> 2683
<400> 2683
000
<210> 2684
<400> 2684
000
<210> 2685
<400> 2685
000
<210> 2686
<400> 2686
000
<210> 2687
<400> 2687
000
<210> 2688
<400> 2688
000
<210> 2689
<400> 2689
000
<210> 2690
<400> 2690
000
<210> 2691
<400> 2691
000
<210> 2692
<400> 2692
000
<210> 2693
<400> 2693
000
<210> 2694
<400> 2694
000
<210> 2695
<400> 2695
000
<210> 2696

<400> 2696
000
<210> 2697
<400> 2697
000
<210> 2698
<400> 2698
000
<210> 2699
<400> 2699
000
<210> 2700
<400> 2700
000
<210> 2701
<400> 2701
000
<210> 2702
<400> 2702
000
<210> 2703
<400> 2703
000
<210> 2704
<400> 2704
000
<210> 2705
<400> 2705
000
<210> 2706
<400> 2706
000
<210> 2707
<400> 2707
000
<210> 2708
<400> 2708
000
<210> 2709
<400> 2709
000
<210> 2710
<400> 2710
000
<210> 2711
<400> 2711
000
<210> 2712
<400> 2712
000
<210> 2713
<400> 2713
000
<210> 2714

<400> 2714
000
<210> 2715
<400> 2715
000
<210> 2716
<400> 2716
000
<210> 2717
<400> 2717
000
<210> 2718
<400> 2718
000
<210> 2719
<400> 2719
000
<210> 2720
<400> 2720
000
<210> 2721
<400> 2721
000
<210> 2722
<400> 2722
000
<210> 2723
<400> 2723
000
<210> 2724
<400> 2724
000
<210> 2725
<400> 2725
000
<210> 2726
<400> 2726
000
<210> 2727
<400> 2727
000
<210> 2728
<400> 2728
000
<210> 2729
<400> 2729
000
<210> 2730
<400> 2730
000
<210> 2731
<400> 2731
000
<210> 2732

<400> 2732
000
<210> 2733
<400> 2733
000
<210> 2734
<400> 2734
000
<210> 2735
<400> 2735
000
<210> 2736
<400> 2736
000
<210> 2737
<400> 2737
000
<210> 2738
<400> 2738
000
<210> 2739
<400> 2739
000
<210> 2740
<400> 2740
000
<210> 2741
<400> 2741
000
<210> 2742
<400> 2742
000
<210> 2743
<400> 2743
000
<210> 2744
<400> 2744
000
<210> 2745
<400> 2745
000
<210> 2746
<400> 2746
000
<210> 2747
<400> 2747
000
<210> 2748
<400> 2748
000
<210> 2749
<400> 2749
000
<210> 2750

<400> 2750
000
<210> 2751
<400> 2751
000
<210> 2752
<400> 2752
000
<210> 2753
<400> 2753
000
<210> 2754
<400> 2754
000
<210> 2755
<400> 2755
000
<210> 2756
<400> 2756
000
<210> 2757
<400> 2757
000
<210> 2758
<400> 2758
000
<210> 2759
<400> 2759
000
<210> 2760
<400> 2760
000
<210> 2761
<400> 2761
000
<210> 2762
<400> 2762
000
<210> 2763
<400> 2763
000
<210> 2764
<400> 2764
000
<210> 2765
<400> 2765
000
<210> 2766
<400> 2766
000
<210> 2767
<400> 2767
000
<210> 2768

<400> 2768
000
<210> 2769
<400> 2769
000
<210> 2770
<400> 2770
000
<210> 2771
<400> 2771
000
<210> 2772
<400> 2772
000
<210> 2773
<400> 2773
000
<210> 2774
<400> 2774
000
<210> 2775
<400> 2775
000
<210> 2776
<400> 2776
000
<210> 2777
<400> 2777
000
<210> 2778
<400> 2778
000
<210> 2779
<400> 2779
000
<210> 2780
<400> 2780
000
<210> 2781
<400> 2781
000
<210> 2782
<400> 2782
000
<210> 2783
<400> 2783
000
<210> 2784
<400> 2784
000
<210> 2785
<400> 2785
000
<210> 2786

<400> 2786
000
<210> 2787
<400> 2787
000
<210> 2788
<400> 2788
000
<210> 2789
<400> 2789
000
<210> 2790
<400> 2790
000
<210> 2791
<400> 2791
000
<210> 2792
<400> 2792
000
<210> 2793
<400> 2793
000
<210> 2794
<400> 2794
000
<210> 2795
<400> 2795
000
<210> 2796
<400> 2796
000
<210> 2797
<400> 2797
000
<210> 2798
<400> 2798
000
<210> 2799
<400> 2799
000
<210> 2800
<400> 2800
000
<210> 2801
<400> 2801
000
<210> 2802
<400> 2802
000
<210> 2803
<400> 2803
000
<210> 2804

<400> 2804
000
<210> 2805
<400> 2805
000
<210> 2806
<400> 2806
000
<210> 2807
<400> 2807
000
<210> 2808
<400> 2808
000
<210> 2809
<400> 2809
000
<210> 2810
<400> 2810
000
<210> 2811
<400> 2811
000
<210> 2812
<400> 2812
000
<210> 2813
<400> 2813
000
<210> 2814
<400> 2814
000
<210> 2815
<400> 2815
000
<210> 2816
<400> 2816
000
<210> 2817
<400> 2817
000
<210> 2818
<400> 2818
000
<210> 2819
<400> 2819
000
<210> 2820
<400> 2820
000
<210> 2821
<400> 2821
000
<210> 2822

<400> 2822
000
<210> 2823
<400> 2823
000
<210> 2824
<400> 2824
000
<210> 2825
<400> 2825
000
<210> 2826
<400> 2826
000
<210> 2827
<400> 2827
000
<210> 2828
<400> 2828
000
<210> 2829
<400> 2829
000
<210> 2830
<400> 2830
000
<210> 2831
<400> 2831
000
<210> 2832
<400> 2832
000
<210> 2833
<400> 2833
000
<210> 2834
<400> 2834
000
<210> 2835
<400> 2835
000
<210> 2836
<400> 2836
000
<210> 2837
<400> 2837
000
<210> 2838
<400> 2838
000
<210> 2839
<400> 2839
000
<210> 2840

<400> 2840
000
<210> 2841
<400> 2841
000
<210> 2842
<400> 2842
000
<210> 2843
<400> 2843
000
<210> 2844
<400> 2844
000
<210> 2845
<400> 2845
000
<210> 2846
<400> 2846
000
<210> 2847
<400> 2847
000
<210> 2848
<400> 2848
000
<210> 2849
<400> 2849
000
<210> 2850
<400> 2850
000
<210> 2851
<400> 2851
000
<210> 2852
<400> 2852
000
<210> 2853
<400> 2853
000
<210> 2854
<400> 2854
000
<210> 2855
<400> 2855
000
<210> 2856
<400> 2856
000
<210> 2857
<400> 2857
000
<210> 2858

<400> 2858
000
<210> 2859
<400> 2859
000
<210> 2860
<400> 2860
000
<210> 2861
<400> 2861
000
<210> 2862
<400> 2862
000
<210> 2863
<400> 2863
000
<210> 2864
<400> 2864
000
<210> 2865
<400> 2865
000
<210> 2866
<400> 2866
000
<210> 2867
<400> 2867
000
<210> 2868
<400> 2868
000
<210> 2869
<400> 2869
000
<210> 2870
<400> 2870
000
<210> 2871
<400> 2871
000
<210> 2872
<400> 2872
000
<210> 2873
<400> 2873
000
<210> 2874
<400> 2874
000
<210> 2875
<400> 2875
000
<210> 2876

<400> 2876
000
<210> 2877
<400> 2877
000
<210> 2878
<400> 2878
000
<210> 2879
<400> 2879
000
<210> 2880
<400> 2880
000
<210> 2881
<400> 2881
000
<210> 2882
<400> 2882
000
<210> 2883
<400> 2883
000
<210> 2884
<400> 2884
000
<210> 2885
<400> 2885
000
<210> 2886
<400> 2886
000
<210> 2887
<400> 2887
000
<210> 2888
<400> 2888
000
<210> 2889
<400> 2889
000
<210> 2890
<400> 2890
000
<210> 2891
<400> 2891
000
<210> 2892
<400> 2892
000
<210> 2893
<400> 2893
000
<210> 2894

<400> 2894
000
<210> 2895
<400> 2895
000
<210> 2896
<400> 2896
000
<210> 2897
<400> 2897
000
<210> 2898
<400> 2898
000
<210> 2899
<400> 2899
000
<210> 2900
<400> 2900
000
<210> 2901
<400> 2901
000
<210> 2902
<400> 2902
000
<210> 2903
<400> 2903
000
<210> 2904
<400> 2904
000
<210> 2905
<400> 2905
000
<210> 2906
<400> 2906
000
<210> 2907
<400> 2907
000
<210> 2908
<400> 2908
000
<210> 2909
<400> 2909
000
<210> 2910
<400> 2910
000
<210> 2911
<400> 2911
000
<210> 2912

<400> 2912
000
<210> 2913
<400> 2913
000
<210> 2914
<400> 2914
000
<210> 2915
<400> 2915
000
<210> 2916
<400> 2916
000
<210> 2917
<400> 2917
000
<210> 2918
<400> 2918
000
<210> 2919
<400> 2919
000
<210> 2920
<400> 2920
000
<210> 2921
<400> 2921
000
<210> 2922
<400> 2922
000
<210> 2923
<400> 2923
000
<210> 2924
<400> 2924
000
<210> 2925
<400> 2925
000
<210> 2926
<400> 2926
000
<210> 2927
<400> 2927
000
<210> 2928
<400> 2928
000
<210> 2929
<400> 2929
000
<210> 2930

<400> 2930
000
<210> 2931
<400> 2931
000
<210> 2932
<400> 2932
000
<210> 2933
<400> 2933
000
<210> 2934
<400> 2934
000
<210> 2935
<400> 2935
000
<210> 2936
<400> 2936
000
<210> 2937
<400> 2937
000
<210> 2938
<400> 2938
000
<210> 2939
<400> 2939
000
<210> 2940
<400> 2940
000
<210> 2941
<400> 2941
000
<210> 2942
<400> 2942
000
<210> 2943
<400> 2943
000
<210> 2944
<400> 2944
000
<210> 2945
<400> 2945
000
<210> 2946
<400> 2946
000
<210> 2947
<400> 2947
000
<210> 2948

<400> 2948
000
<210> 2949
<400> 2949
000
<210> 2950
<400> 2950
000
<210> 2951
<400> 2951
000
<210> 2952
<400> 2952
000
<210> 2953
<400> 2953
000
<210> 2954
<400> 2954
000
<210> 2955
<400> 2955
000
<210> 2956
<400> 2956
000
<210> 2957
<400> 2957
000
<210> 2958
<400> 2958
000
<210> 2959
<400> 2959
000
<210> 2960
<400> 2960
000
<210> 2961
<400> 2961
000
<210> 2962
<400> 2962
000
<210> 2963
<400> 2963
000
<210> 2964
<400> 2964
000
<210> 2965
<400> 2965
000
<210> 2966

<400> 2966
000
<210> 2967
<400> 2967
000
<210> 2968
<400> 2968
000
<210> 2969
<400> 2969
000
<210> 2970
<400> 2970
000
<210> 2971
<400> 2971
000
<210> 2972
<400> 2972
000
<210> 2973
<400> 2973
000
<210> 2974
<400> 2974
000
<210> 2975
<400> 2975
000
<210> 2976
<400> 2976
000
<210> 2977
<400> 2977
000
<210> 2978
<400> 2978
000
<210> 2979
<400> 2979
000
<210> 2980
<400> 2980
000
<210> 2981
<400> 2981
000
<210> 2982
<400> 2982
000
<210> 2983
<400> 2983
000
<210> 2984

<400> 2984
000
<210> 2985
<400> 2985
000
<210> 2986
<400> 2986
000
<210> 2987
<400> 2987
000
<210> 2988
<400> 2988
000
<210> 2989
<400> 2989
000
<210> 2990
<400> 2990
000
<210> 2991
<400> 2991
000
<210> 2992
<400> 2992
000
<210> 2993
<400> 2993
000
<210> 2994
<400> 2994
000
<210> 2995
<400> 2995
000
<210> 2996
<400> 2996
000
<210> 2997
<400> 2997
000
<210> 2998
<400> 2998
000
<210> 2999
<400> 2999
000
<210> 3000
<400> 3000
000
<210> 3001
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp

<220>
 <223> Tổng hợp: 34 - CDR1 của VH
 <400> 3001
 Gly Thr Phe Ser Ser Ala Ala Ile Ser
 1 5

<210> 3002
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 34 - CDR2 của VH
 <400> 3002
 Gly Ile Phe Pro Ile Ser Gly His Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 3003
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 34 - CDR3 của VH
 <400> 3003
 Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 3004
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 34 - CDR1 của VL
 <400> 3004
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 3005
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 34 - CDR2 của VL
 <400> 3005
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 3006
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>

<223> Tổng hợp: 34 - CDR3 của VL

<400> 3006

Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
1 5

<210> 3007

<211> 26

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 34 - FR1 của VH

<400> 3007

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 3008

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 34 - FR2 của VH

<400> 3008

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 3009

<211> 30

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 34 - FR3 của VH

<400> 3009

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 3010

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 34 - FR4 của VH

<400> 3010

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 3011

<211> 369

<212> ADN

```

<210>      3012
<211>      123
<212>      PRT
<213>      Trình tự tổng hợp
<220>
<223>      Tổng hợp: 34 - Protein của VH
<400>      3012
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1              5              10              15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ala
              20              25              30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
              35              40              45
Gly Gly Ile Phe Pro Ile Ser Gly His Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
              50              55              60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65              70              75              80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
              85              90              95
Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
              100              105              110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
              115              120

```

217

<220>
 <223> Tổng hợp: 34 - FR1 của VL
 <400> 3013
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20
 <210> 3014
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 34 - FR2 của VL
 <400> 3014
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15
 <210> 3015
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 34 - FR3 của VL
 <400> 3015
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 <210> 3016
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 34 - FR4 của VL
 <400> 3016
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10
 <210> 3017
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 34 - ADN của VL
 <400> 3017
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca
 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca
 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct
 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg
 300
 accaaggttg agatcaaa
 318

<210> 3018

<211> 106

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 34 - Protein của VL

<400> 3018

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 3019

<400> 3019

000

<210> 3020

<400> 3020

000

<210> 3021

<400> 3021

000

<210> 3022

<400> 3022

000

<210> 3023

<400> 3023

000

<210> 3024

<400> 3024

000
<210> 3025
<400> 3025
000
<210> 3026
<400> 3026
000
<210> 3027
<400> 3027
000
<210> 3028
<400> 3028
000
<210> 3029
<400> 3029
000
<210> 3030
<400> 3030
000
<210> 3031
<400> 3031
000
<210> 3032
<400> 3032
000
<210> 3033
<400> 3033
000
<210> 3034
<400> 3034
000
<210> 3035
<400> 3035
000
<210> 3036
<400> 3036
000
<210> 3037
<400> 3037
000
<210> 3038
<400> 3038
000
<210> 3039
<400> 3039
000
<210> 3040
<400> 3040
000
<210> 3041
<400> 3041
000
<210> 3042
<400> 3042

000
<210> 3043
<400> 3043
000
<210> 3044
<400> 3044
000
<210> 3045
<400> 3045
000
<210> 3046
<400> 3046
000
<210> 3047
<400> 3047
000
<210> 3048
<400> 3048
000
<210> 3049
<400> 3049
000
<210> 3050
<400> 3050
000
<210> 3051
<400> 3051
000
<210> 3052
<400> 3052
000
<210> 3053
<400> 3053
000
<210> 3054
<400> 3054
000
<210> 3055
<400> 3055
000
<210> 3056
<400> 3056
000
<210> 3057
<400> 3057
000
<210> 3058
<400> 3058
000
<210> 3059
<400> 3059
000
<210> 3060
<400> 3060

000
<210> 3061
<400> 3061
000
<210> 3062
<400> 3062
000
<210> 3063
<400> 3063
000
<210> 3064
<400> 3064
000
<210> 3065
<400> 3065
000
<210> 3066
<400> 3066
000
<210> 3067
<400> 3067
000
<210> 3068
<400> 3068
000
<210> 3069
<400> 3069
000
<210> 3070
<400> 3070
000
<210> 3071
<400> 3071
000
<210> 3072
<400> 3072
000
<210> 3073
<400> 3073
000
<210> 3074
<400> 3074
000
<210> 3075
<400> 3075
000
<210> 3076
<400> 3076
000
<210> 3077
<400> 3077
000
<210> 3078
<400> 3078

000
<210> 3079
<400> 3079
000
<210> 3080
<400> 3080
000
<210> 3081
<400> 3081
000
<210> 3082
<400> 3082
000
<210> 3083
<400> 3083
000
<210> 3084
<400> 3084
000
<210> 3085
<400> 3085
000
<210> 3086
<400> 3086
000
<210> 3087
<400> 3087
000
<210> 3088
<400> 3088
000
<210> 3089
<400> 3089
000
<210> 3090
<400> 3090
000
<210> 3091
<400> 3091
000
<210> 3092
<400> 3092
000
<210> 3093
<400> 3093
000
<210> 3094
<400> 3094
000
<210> 3095
<400> 3095
000
<210> 3096
<400> 3096

000
<210> 3097
<400> 3097
000
<210> 3098
<400> 3098
000
<210> 3099
<400> 3099
000
<210> 3100
<400> 3100
000
<210> 3101
<400> 3101
000
<210> 3102
<400> 3102
000
<210> 3103
<400> 3103
000
<210> 3104
<400> 3104
000
<210> 3105
<400> 3105
000
<210> 3106
<400> 3106
000
<210> 3107
<400> 3107
000
<210> 3108
<400> 3108
000
<210> 3109
<400> 3109
000
<210> 3110
<400> 3110
000
<210> 3111
<400> 3111
000
<210> 3112
<400> 3112
000
<210> 3113
<400> 3113
000
<210> 3114
<400> 3114

000
<210> 3115
<400> 3115
000
<210> 3116
<400> 3116
000
<210> 3117
<400> 3117
000
<210> 3118
<400> 3118
000
<210> 3119
<400> 3119
000
<210> 3120
<400> 3120
000
<210> 3121
<400> 3121
000
<210> 3122
<400> 3122
000
<210> 3123
<400> 3123
000
<210> 3124
<400> 3124
000
<210> 3125
<400> 3125
000
<210> 3126
<400> 3126
000
<210> 3127
<400> 3127
000
<210> 3128
<400> 3128
000
<210> 3129
<400> 3129
000
<210> 3130
<400> 3130
000
<210> 3131
<400> 3131
000
<210> 3132
<400> 3132

000
<210> 3133
<400> 3133
000
<210> 3134
<400> 3134
000
<210> 3135
<400> 3135
000
<210> 3136
<400> 3136
000
<210> 3137
<400> 3137
000
<210> 3138
<400> 3138
000
<210> 3139
<400> 3139
000
<210> 3140
<400> 3140
000
<210> 3141
<400> 3141
000
<210> 3142
<400> 3142
000
<210> 3143
<400> 3143
000
<210> 3144
<400> 3144
000
<210> 3145
<400> 3145
000
<210> 3146
<400> 3146
000
<210> 3147
<400> 3147
000
<210> 3148
<400> 3148
000
<210> 3149
<400> 3149
000
<210> 3150
<400> 3150

000
<210> 3151
<400> 3151
000
<210> 3152
<400> 3152
000
<210> 3153
<400> 3153
000
<210> 3154
<400> 3154
000
<210> 3155
<400> 3155
000
<210> 3156
<400> 3156
000
<210> 3157
<400> 3157
000
<210> 3158
<400> 3158
000
<210> 3159
<400> 3159
000
<210> 3160
<400> 3160
000
<210> 3161
<400> 3161
000
<210> 3162
<400> 3162
000
<210> 3163
<400> 3163
000
<210> 3164
<400> 3164
000
<210> 3165
<400> 3165
000
<210> 3166
<400> 3166
000
<210> 3167
<400> 3167
000
<210> 3168
<400> 3168

000
<210> 3169
<400> 3169
000
<210> 3170
<400> 3170
000
<210> 3171
<400> 3171
000
<210> 3172
<400> 3172
000
<210> 3173
<400> 3173
000
<210> 3174
<400> 3174
000
<210> 3175
<400> 3175
000
<210> 3176
<400> 3176
000
<210> 3177
<400> 3177
000
<210> 3178
<400> 3178
000
<210> 3179
<400> 3179
000
<210> 3180
<400> 3180
000
<210> 3181
<400> 3181
000
<210> 3182
<400> 3182
000
<210> 3183
<400> 3183
000
<210> 3184
<400> 3184
000
<210> 3185
<400> 3185
000
<210> 3186
<400> 3186

000
<210> 3187
<400> 3187
000
<210> 3188
<400> 3188
000
<210> 3189
<400> 3189
000
<210> 3190
<400> 3190
000
<210> 3191
<400> 3191
000
<210> 3192
<400> 3192
000
<210> 3193
<400> 3193
000
<210> 3194
<400> 3194
000
<210> 3195
<400> 3195
000
<210> 3196
<400> 3196
000
<210> 3197
<400> 3197
000
<210> 3198
<400> 3198
000
<210> 3199
<400> 3199
000
<210> 3200
<400> 3200
000
<210> 3201
<400> 3201
000
<210> 3202
<400> 3202
000
<210> 3203
<400> 3203
000
<210> 3204
<400> 3204

000
<210> 3205
<400> 3205
000
<210> 3206
<400> 3206
000
<210> 3207
<400> 3207
000
<210> 3208
<400> 3208
000
<210> 3209
<400> 3209
000
<210> 3210
<400> 3210
000
<210> 3211
<400> 3211
000
<210> 3212
<400> 3212
000
<210> 3213
<400> 3213
000
<210> 3214
<400> 3214
000
<210> 3215
<400> 3215
000
<210> 3216
<400> 3216
000
<210> 3217
<400> 3217
000
<210> 3218
<400> 3218
000
<210> 3219
<400> 3219
000
<210> 3220
<400> 3220
000
<210> 3221
<400> 3221
000
<210> 3222
<400> 3222

000
<210> 3223
<400> 3223
000
<210> 3224
<400> 3224
000
<210> 3225
<400> 3225
000
<210> 3226
<400> 3226
000
<210> 3227
<400> 3227
000
<210> 3228
<400> 3228
000
<210> 3229
<400> 3229
000
<210> 3230
<400> 3230
000
<210> 3231
<400> 3231
000
<210> 3232
<400> 3232
000
<210> 3233
<400> 3233
000
<210> 3234
<400> 3234
000
<210> 3235
<400> 3235
000
<210> 3236
<400> 3236
000
<210> 3237
<400> 3237
000
<210> 3238
<400> 3238
000
<210> 3239
<400> 3239
000
<210> 3240
<400> 3240

000
<210> 3241
<400> 3241
000
<210> 3242
<400> 3242
000
<210> 3243
<400> 3243
000
<210> 3244
<400> 3244
000
<210> 3245
<400> 3245
000
<210> 3246
<400> 3246
000
<210> 3247
<400> 3247
000
<210> 3248
<400> 3248
000
<210> 3249
<400> 3249
000
<210> 3250
<400> 3250
000
<210> 3251
<400> 3251
000
<210> 3252
<400> 3252
000
<210> 3253
<400> 3253
000
<210> 3254
<400> 3254
000
<210> 3255
<400> 3255
000
<210> 3256
<400> 3256
000
<210> 3257
<400> 3257
000
<210> 3258
<400> 3258

000
<210> 3259
<400> 3259
000
<210> 3260
<400> 3260
000
<210> 3261
<400> 3261
000
<210> 3262
<400> 3262
000
<210> 3263
<400> 3263
000
<210> 3264
<400> 3264
000
<210> 3265
<400> 3265
000
<210> 3266
<400> 3266
000
<210> 3267
<400> 3267
000
<210> 3268
<400> 3268
000
<210> 3269
<400> 3269
000
<210> 3270
<400> 3270
000
<210> 3271
<400> 3271
000
<210> 3272
<400> 3272
000
<210> 3273
<400> 3273
000
<210> 3274
<400> 3274
000
<210> 3275
<400> 3275
000
<210> 3276
<400> 3276

000
<210> 3277
<400> 3277
000
<210> 3278
<400> 3278
000
<210> 3279
<400> 3279
000
<210> 3280
<400> 3280
000
<210> 3281
<400> 3281
000
<210> 3282
<400> 3282
000
<210> 3283
<400> 3283
000
<210> 3284
<400> 3284
000
<210> 3285
<400> 3285
000
<210> 3286
<400> 3286
000
<210> 3287
<400> 3287
000
<210> 3288
<400> 3288
000
<210> 3289
<400> 3289
000
<210> 3290
<400> 3290
000
<210> 3291
<400> 3291
000
<210> 3292
<400> 3292
000
<210> 3293
<400> 3293
000
<210> 3294
<400> 3294

000
<210> 3295
<400> 3295
000
<210> 3296
<400> 3296
000
<210> 3297
<400> 3297
000
<210> 3298
<400> 3298
000
<210> 3299
<400> 3299
000
<210> 3300
<400> 3300
000
<210> 3301
<400> 3301
000
<210> 3302
<400> 3302
000
<210> 3303
<400> 3303
000
<210> 3304
<400> 3304
000
<210> 3305
<400> 3305
000
<210> 3306
<400> 3306
000
<210> 3307
<400> 3307
000
<210> 3308
<400> 3308
000
<210> 3309
<400> 3309
000
<210> 3310
<400> 3310
000
<210> 3311
<400> 3311
000
<210> 3312
<400> 3312

000
<210> 3313
<400> 3313
000
<210> 3314
<400> 3314
000
<210> 3315
<400> 3315
000
<210> 3316
<400> 3316
000
<210> 3317
<400> 3317
000
<210> 3318
<400> 3318
000
<210> 3319
<400> 3319
000
<210> 3320
<400> 3320
000
<210> 3321
<400> 3321
000
<210> 3322
<400> 3322
000
<210> 3323
<400> 3323
000
<210> 3324
<400> 3324
000
<210> 3325
<400> 3325
000
<210> 3326
<400> 3326
000
<210> 3327
<400> 3327
000
<210> 3328
<400> 3328
000
<210> 3329
<400> 3329
000
<210> 3330
<400> 3330

000
<210> 3331
<400> 3331
000
<210> 3332
<400> 3332
000
<210> 3333
<400> 3333
000
<210> 3334
<400> 3334
000
<210> 3335
<400> 3335
000
<210> 3336
<400> 3336
000
<210> 3337
<400> 3337
000
<210> 3338
<400> 3338
000
<210> 3339
<400> 3339
000
<210> 3340
<400> 3340
000
<210> 3341
<400> 3341
000
<210> 3342
<400> 3342
000
<210> 3343
<400> 3343
000
<210> 3344
<400> 3344
000
<210> 3345
<400> 3345
000
<210> 3346
<400> 3346
000
<210> 3347
<400> 3347
000
<210> 3348
<400> 3348

000
<210> 3349
<400> 3349
000
<210> 3350
<400> 3350
000
<210> 3351
<400> 3351
000
<210> 3352
<400> 3352
000
<210> 3353
<400> 3353
000
<210> 3354
<400> 3354
000
<210> 3355
<400> 3355
000
<210> 3356
<400> 3356
000
<210> 3357
<400> 3357
000
<210> 3358
<400> 3358
000
<210> 3359
<400> 3359
000
<210> 3360
<400> 3360
000
<210> 3361
<400> 3361
000
<210> 3362
<400> 3362
000
<210> 3363
<400> 3363
000
<210> 3364
<400> 3364
000
<210> 3365
<400> 3365
000
<210> 3366
<400> 3366

000
<210> 3367
<400> 3367
000
<210> 3368
<400> 3368
000
<210> 3369
<400> 3369
000
<210> 3370
<400> 3370
000
<210> 3371
<400> 3371
000
<210> 3372
<400> 3372
000
<210> 3373
<400> 3373
000
<210> 3374
<400> 3374
000
<210> 3375
<400> 3375
000
<210> 3376
<400> 3376
000
<210> 3377
<400> 3377
000
<210> 3378
<400> 3378
000
<210> 3379
<400> 3379
000
<210> 3380
<400> 3380
000
<210> 3381
<400> 3381
000
<210> 3382
<400> 3382
000
<210> 3383
<400> 3383
000
<210> 3384
<400> 3384

000
<210> 3385
<400> 3385
000
<210> 3386
<400> 3386
000
<210> 3387
<400> 3387
000
<210> 3388
<400> 3388
000
<210> 3389
<400> 3389
000
<210> 3390
<400> 3390
000
<210> 3391
<400> 3391
000
<210> 3392
<400> 3392
000
<210> 3393
<400> 3393
000
<210> 3394
<400> 3394
000
<210> 3395
<400> 3395
000
<210> 3396
<400> 3396
000
<210> 3397
<400> 3397
000
<210> 3398
<400> 3398
000
<210> 3399
<400> 3399
000
<210> 3400
<400> 3400
000
<210> 3401
<400> 3401
000
<210> 3402
<400> 3402

000
<210> 3403
<400> 3403
000
<210> 3404
<400> 3404
000
<210> 3405
<400> 3405
000
<210> 3406
<400> 3406
000
<210> 3407
<400> 3407
000
<210> 3408
<400> 3408
000
<210> 3409
<400> 3409
000
<210> 3410
<400> 3410
000
<210> 3411
<400> 3411
000
<210> 3412
<400> 3412
000
<210> 3413
<400> 3413
000
<210> 3414
<400> 3414
000
<210> 3415
<400> 3415
000
<210> 3416
<400> 3416
000
<210> 3417
<400> 3417
000
<210> 3418
<400> 3418
000
<210> 3419
<400> 3419
000
<210> 3420
<400> 3420

000
<210> 3421
<400> 3421
000
<210> 3422
<400> 3422
000
<210> 3423
<400> 3423
000
<210> 3424
<400> 3424
000
<210> 3425
<400> 3425
000
<210> 3426
<400> 3426
000
<210> 3427
<400> 3427
000
<210> 3428
<400> 3428
000
<210> 3429
<400> 3429
000
<210> 3430
<400> 3430
000
<210> 3431
<400> 3431
000
<210> 3432
<400> 3432
000
<210> 3433
<400> 3433
000
<210> 3434
<400> 3434
000
<210> 3435
<400> 3435
000
<210> 3436
<400> 3436
000
<210> 3437
<400> 3437
000
<210> 3438
<400> 3438

000
<210> 3439
<400> 3439
000
<210> 3440
<400> 3440
000
<210> 3441
<400> 3441
000
<210> 3442
<400> 3442
000
<210> 3443
<400> 3443
000
<210> 3444
<400> 3444
000
<210> 3445
<400> 3445
000
<210> 3446
<400> 3446
000
<210> 3447
<400> 3447
000
<210> 3448
<400> 3448
000
<210> 3449
<400> 3449
000
<210> 3450
<400> 3450
000
<210> 3451
<400> 3451
000
<210> 3452
<400> 3452
000
<210> 3453
<400> 3453
000
<210> 3454
<400> 3454
000
<210> 3455
<400> 3455
000
<210> 3456
<400> 3456

000
<210> 3457
<400> 3457
000
<210> 3458
<400> 3458
000
<210> 3459
<400> 3459
000
<210> 3460
<400> 3460
000
<210> 3461
<400> 3461
000
<210> 3462
<400> 3462
000
<210> 3463
<400> 3463
000
<210> 3464
<400> 3464
000
<210> 3465
<400> 3465
000
<210> 3466
<400> 3466
000
<210> 3467
<400> 3467
000
<210> 3468
<400> 3468
000
<210> 3469
<400> 3469
000
<210> 3470
<400> 3470
000
<210> 3471
<400> 3471
000
<210> 3472
<400> 3472
000
<210> 3473
<400> 3473
000
<210> 3474
<400> 3474

000
<210> 3475
<400> 3475
000
<210> 3476
<400> 3476
000
<210> 3477
<400> 3477
000
<210> 3478
<400> 3478
000
<210> 3479
<400> 3479
000
<210> 3480
<400> 3480
000
<210> 3481
<400> 3481
000
<210> 3482
<400> 3482
000
<210> 3483
<400> 3483
000
<210> 3484
<400> 3484
000
<210> 3485
<400> 3485
000
<210> 3486
<400> 3486
000
<210> 3487
<400> 3487
000
<210> 3488
<400> 3488
000
<210> 3489
<400> 3489
000
<210> 3490
<400> 3490
000
<210> 3491
<400> 3491
000
<210> 3492
<400> 3492

000
<210> 3493
<400> 3493
000
<210> 3494
<400> 3494
000
<210> 3495
<400> 3495
000
<210> 3496
<400> 3496
000
<210> 3497
<400> 3497
000
<210> 3498
<400> 3498
000
<210> 3499
<400> 3499
000
<210> 3500
<400> 3500
000
<210> 3501
<400> 3501
000
<210> 3502
<400> 3502
000
<210> 3503
<400> 3503
000
<210> 3504
<400> 3504
000
<210> 3505
<400> 3505
000
<210> 3506
<400> 3506
000
<210> 3507
<400> 3507
000
<210> 3508
<400> 3508
000
<210> 3509
<400> 3509
000
<210> 3510
<400> 3510

000
<210> 3511
<400> 3511
000
<210> 3512
<400> 3512
000
<210> 3513
<400> 3513
000
<210> 3514
<400> 3514
000
<210> 3515
<400> 3515
000
<210> 3516
<400> 3516
000
<210> 3517
<400> 3517
000
<210> 3518
<400> 3518
000
<210> 3519
<400> 3519
000
<210> 3520
<400> 3520
000
<210> 3521
<400> 3521
000
<210> 3522
<400> 3522
000
<210> 3523
<400> 3523
000
<210> 3524
<400> 3524
000
<210> 3525
<400> 3525
000
<210> 3526
<400> 3526
000
<210> 3527
<400> 3527
000
<210> 3528
<400> 3528

000
<210> 3529
<400> 3529
000
<210> 3530
<400> 3530
000
<210> 3531
<400> 3531
000
<210> 3532
<400> 3532
000
<210> 3533
<400> 3533
000
<210> 3534
<400> 3534
000
<210> 3535
<400> 3535
000
<210> 3536
<400> 3536
000
<210> 3537
<400> 3537
000
<210> 3538
<400> 3538
000
<210> 3539
<400> 3539
000
<210> 3540
<400> 3540
000
<210> 3541
<400> 3541
000
<210> 3542
<400> 3542
000
<210> 3543
<400> 3543
000
<210> 3544
<400> 3544
000
<210> 3545
<400> 3545
000
<210> 3546
<400> 3546

000
<210> 3547
<400> 3547
000
<210> 3548
<400> 3548
000
<210> 3549
<400> 3549
000
<210> 3550
<400> 3550
000
<210> 3551
<400> 3551
000
<210> 3552
<400> 3552
000
<210> 3553
<400> 3553
000
<210> 3554
<400> 3554
000
<210> 3555
<400> 3555
000
<210> 3556
<400> 3556
000
<210> 3557
<400> 3557
000
<210> 3558
<400> 3558
000
<210> 3559
<400> 3559
000
<210> 3560
<400> 3560
000
<210> 3561
<400> 3561
000
<210> 3562
<400> 3562
000
<210> 3563
<400> 3563
000
<210> 3564
<400> 3564

000
<210> 3565
<400> 3565
000
<210> 3566
<400> 3566
000
<210> 3567
<400> 3567
000
<210> 3568
<400> 3568
000
<210> 3569
<400> 3569
000
<210> 3570
<400> 3570
000
<210> 3571
<400> 3571
000
<210> 3572
<400> 3572
000
<210> 3573
<400> 3573
000
<210> 3574
<400> 3574
000
<210> 3575
<400> 3575
000
<210> 3576
<400> 3576
000
<210> 3577
<400> 3577
000
<210> 3578
<400> 3578
000
<210> 3579
<400> 3579
000
<210> 3580
<400> 3580
000
<210> 3581
<400> 3581
000
<210> 3582
<400> 3582

000
<210> 3583
<400> 3583
000
<210> 3584
<400> 3584
000
<210> 3585
<400> 3585
000
<210> 3586
<400> 3586
000
<210> 3587
<400> 3587
000
<210> 3588
<400> 3588
000
<210> 3589
<400> 3589
000
<210> 3590
<400> 3590
000
<210> 3591
<400> 3591
000
<210> 3592
<400> 3592
000
<210> 3593
<400> 3593
000
<210> 3594
<400> 3594
000
<210> 3595
<400> 3595
000
<210> 3596
<400> 3596
000
<210> 3597
<400> 3597
000
<210> 3598
<400> 3598
000
<210> 3599
<400> 3599
000
<210> 3600
<400> 3600

000
<210> 3601
<400> 3601
000
<210> 3602
<400> 3602
000
<210> 3603
<400> 3603
000
<210> 3604
<400> 3604
000
<210> 3605
<400> 3605
000
<210> 3606
<400> 3606
000
<210> 3607
<400> 3607
000
<210> 3608
<400> 3608
000
<210> 3609
<400> 3609
000
<210> 3610
<400> 3610
000
<210> 3611
<400> 3611
000
<210> 3612
<400> 3612
000
<210> 3613
<400> 3613
000
<210> 3614
<400> 3614
000
<210> 3615
<400> 3615
000
<210> 3616
<400> 3616
000
<210> 3617
<400> 3617
000
<210> 3618
<400> 3618

000
<210> 3619
<400> 3619
000
<210> 3620
<400> 3620
000
<210> 3621
<400> 3621
000
<210> 3622
<400> 3622
000
<210> 3623
<400> 3623
000
<210> 3624
<400> 3624
000
<210> 3625
<400> 3625
000
<210> 3626
<400> 3626
000
<210> 3627
<400> 3627
000
<210> 3628
<400> 3628
000
<210> 3629
<400> 3629
000
<210> 3630
<400> 3630
000
<210> 3631
<400> 3631
000
<210> 3632
<400> 3632
000
<210> 3633
<400> 3633
000
<210> 3634
<400> 3634
000
<210> 3635
<400> 3635
000
<210> 3636
<400> 3636

000
<210> 3637
<400> 3637
000
<210> 3638
<400> 3638
000
<210> 3639
<400> 3639
000
<210> 3640
<400> 3640
000
<210> 3641
<400> 3641
000
<210> 3642
<400> 3642
000
<210> 3643
<400> 3643
000
<210> 3644
<400> 3644
000
<210> 3645
<400> 3645
000
<210> 3646
<400> 3646
000
<210> 3647
<400> 3647
000
<210> 3648
<400> 3648
000
<210> 3649
<400> 3649
000
<210> 3650
<400> 3650
000
<210> 3651
<400> 3651
000
<210> 3652
<400> 3652
000
<210> 3653
<400> 3653
000
<210> 3654
<400> 3654

000
<210> 3655
<400> 3655
000
<210> 3656
<400> 3656
000
<210> 3657
<400> 3657
000
<210> 3658
<400> 3658
000
<210> 3659
<400> 3659
000
<210> 3660
<400> 3660
000
<210> 3661
<400> 3661
000
<210> 3662
<400> 3662
000
<210> 3663
<400> 3663
000
<210> 3664
<400> 3664
000
<210> 3665
<400> 3665
000
<210> 3666
<400> 3666
000
<210> 3667
<400> 3667
000
<210> 3668
<400> 3668
000
<210> 3669
<400> 3669
000
<210> 3670
<400> 3670
000
<210> 3671
<400> 3671
000
<210> 3672
<400> 3672

000
<210> 3673
<400> 3673
000
<210> 3674
<400> 3674
000
<210> 3675
<400> 3675
000
<210> 3676
<400> 3676
000
<210> 3677
<400> 3677
000
<210> 3678
<400> 3678
000
<210> 3679
<400> 3679
000
<210> 3680
<400> 3680
000
<210> 3681
<400> 3681
000
<210> 3682
<400> 3682
000
<210> 3683
<400> 3683
000
<210> 3684
<400> 3684
000
<210> 3685
<400> 3685
000
<210> 3686
<400> 3686
000
<210> 3687
<400> 3687
000
<210> 3688
<400> 3688
000
<210> 3689
<400> 3689
000
<210> 3690
<400> 3690

000
<210> 3691
<400> 3691
000
<210> 3692
<400> 3692
000
<210> 3693
<400> 3693
000
<210> 3694
<400> 3694
000
<210> 3695
<400> 3695
000
<210> 3696
<400> 3696
000
<210> 3697
<400> 3697
000
<210> 3698
<400> 3698
000
<210> 3699
<400> 3699
000
<210> 3700
<400> 3700
000
<210> 3701
<400> 3701
000
<210> 3702
<400> 3702
000
<210> 3703
<400> 3703
000
<210> 3704
<400> 3704
000
<210> 3705
<400> 3705
000
<210> 3706
<400> 3706
000
<210> 3707
<400> 3707
000
<210> 3708
<400> 3708

000
<210> 3709
<400> 3709
000
<210> 3710
<400> 3710
000
<210> 3711
<400> 3711
000
<210> 3712
<400> 3712
000
<210> 3713
<400> 3713
000
<210> 3714
<400> 3714
000
<210> 3715
<400> 3715
000
<210> 3716
<400> 3716
000
<210> 3717
<400> 3717
000
<210> 3718
<400> 3718
000
<210> 3719
<400> 3719
000
<210> 3720
<400> 3720
000
<210> 3721
<400> 3721
000
<210> 3722
<400> 3722
000
<210> 3723
<400> 3723
000
<210> 3724
<400> 3724
000
<210> 3725
<400> 3725
000
<210> 3726
<400> 3726

000
<210> 3727
<400> 3727
000
<210> 3728
<400> 3728
000
<210> 3729
<400> 3729
000
<210> 3730
<400> 3730
000
<210> 3731
<400> 3731
000
<210> 3732
<400> 3732
000
<210> 3733
<400> 3733
000
<210> 3734
<400> 3734
000
<210> 3735
<400> 3735
000
<210> 3736
<400> 3736
000
<210> 3737
<400> 3737
000
<210> 3738
<400> 3738
000
<210> 3739
<400> 3739
000
<210> 3740
<400> 3740
000
<210> 3741
<400> 3741
000
<210> 3742
<400> 3742
000
<210> 3743
<400> 3743
000
<210> 3744
<400> 3744

000
<210> 3745
<400> 3745
000
<210> 3746
<400> 3746
000
<210> 3747
<400> 3747
000
<210> 3748
<400> 3748
000
<210> 3749
<400> 3749
000
<210> 3750
<400> 3750
000
<210> 3751
<400> 3751
000
<210> 3752
<400> 3752
000
<210> 3753
<400> 3753
000
<210> 3754
<400> 3754
000
<210> 3755
<400> 3755
000
<210> 3756
<400> 3756
000
<210> 3757
<400> 3757
000
<210> 3758
<400> 3758
000
<210> 3759
<400> 3759
000
<210> 3760
<400> 3760
000
<210> 3761
<400> 3761
000
<210> 3762
<400> 3762

000
<210> 3763
<400> 3763
000
<210> 3764
<400> 3764
000
<210> 3765
<400> 3765
000
<210> 3766
<400> 3766
000
<210> 3767
<400> 3767
000
<210> 3768
<400> 3768
000
<210> 3769
<400> 3769
000
<210> 3770
<400> 3770
000
<210> 3771
<400> 3771
000
<210> 3772
<400> 3772
000
<210> 3773
<400> 3773
000
<210> 3774
<400> 3774
000
<210> 3775
<400> 3775
000
<210> 3776
<400> 3776
000
<210> 3777
<400> 3777
000
<210> 3778
<400> 3778
000
<210> 3779
<400> 3779
000
<210> 3780
<400> 3780

000
<210> 3781
<400> 3781
000
<210> 3782
<400> 3782
000
<210> 3783
<400> 3783
000
<210> 3784
<400> 3784
000
<210> 3785
<400> 3785
000
<210> 3786
<400> 3786
000
<210> 3787
<400> 3787
000
<210> 3788
<400> 3788
000
<210> 3789
<400> 3789
000
<210> 3790
<400> 3790
000
<210> 3791
<400> 3791
000
<210> 3792
<400> 3792
000
<210> 3793
<400> 3793
000
<210> 3794
<400> 3794
000
<210> 3795
<400> 3795
000
<210> 3796
<400> 3796
000
<210> 3797
<400> 3797
000
<210> 3798
<400> 3798

000
<210> 3799
<400> 3799
000
<210> 3800
<400> 3800
000
<210> 3801
<400> 3801
000
<210> 3802
<400> 3802
000
<210> 3803
<400> 3803
000
<210> 3804
<400> 3804
000
<210> 3805
<400> 3805
000
<210> 3806
<400> 3806
000
<210> 3807
<400> 3807
000
<210> 3808
<400> 3808
000
<210> 3809
<400> 3809
000
<210> 3810
<400> 3810
000
<210> 3811
<400> 3811
000
<210> 3812
<400> 3812
000
<210> 3813
<400> 3813
000
<210> 3814
<400> 3814
000
<210> 3815
<400> 3815
000
<210> 3816
<400> 3816

000
<210> 3817
<400> 3817
000
<210> 3818
<400> 3818
000
<210> 3819
<400> 3819
000
<210> 3820
<400> 3820
000
<210> 3821
<400> 3821
000
<210> 3822
<400> 3822
000
<210> 3823
<400> 3823
000
<210> 3824
<400> 3824
000
<210> 3825
<400> 3825
000
<210> 3826
<400> 3826
000
<210> 3827
<400> 3827
000
<210> 3828
<400> 3828
000
<210> 3829
<400> 3829
000
<210> 3830
<400> 3830
000
<210> 3831
<400> 3831
000
<210> 3832
<400> 3832
000
<210> 3833
<400> 3833
000
<210> 3834
<400> 3834

000
<210> 3835
<400> 3835
000
<210> 3836
<400> 3836
000
<210> 3837
<400> 3837
000
<210> 3838
<400> 3838
000
<210> 3839
<400> 3839
000
<210> 3840
<400> 3840
000
<210> 3841
<400> 3841
000
<210> 3842
<400> 3842
000
<210> 3843
<400> 3843
000
<210> 3844
<400> 3844
000
<210> 3845
<400> 3845
000
<210> 3846
<400> 3846
000
<210> 3847
<400> 3847
000
<210> 3848
<400> 3848
000
<210> 3849
<400> 3849
000
<210> 3850
<400> 3850
000
<210> 3851
<400> 3851
000
<210> 3852
<400> 3852

000
<210> 3853
<400> 3853
000
<210> 3854
<400> 3854
000
<210> 3855
<400> 3855
000
<210> 3856
<400> 3856
000
<210> 3857
<400> 3857
000
<210> 3858
<400> 3858
000
<210> 3859
<400> 3859
000
<210> 3860
<400> 3860
000
<210> 3861
<400> 3861
000
<210> 3862
<400> 3862
000
<210> 3863
<400> 3863
000
<210> 3864
<400> 3864
000
<210> 3865
<400> 3865
000
<210> 3866
<400> 3866
000
<210> 3867
<400> 3867
000
<210> 3868
<400> 3868
000
<210> 3869
<400> 3869
000
<210> 3870
<400> 3870

000
<210> 3871
<400> 3871
000
<210> 3872
<400> 3872
000
<210> 3873
<400> 3873
000
<210> 3874
<400> 3874
000
<210> 3875
<400> 3875
000
<210> 3876
<400> 3876
000
<210> 3877
<400> 3877
000
<210> 3878
<400> 3878
000
<210> 3879
<400> 3879
000
<210> 3880
<400> 3880
000
<210> 3881
<400> 3881
000
<210> 3882
<400> 3882
000
<210> 3883
<400> 3883
000
<210> 3884
<400> 3884
000
<210> 3885
<400> 3885
000
<210> 3886
<400> 3886
000
<210> 3887
<400> 3887
000
<210> 3888
<400> 3888

000
<210> 3889
<400> 3889
000
<210> 3890
<400> 3890
000
<210> 3891
<400> 3891
000
<210> 3892
<400> 3892
000
<210> 3893
<400> 3893
000
<210> 3894
<400> 3894
000
<210> 3895
<400> 3895
000
<210> 3896
<400> 3896
000
<210> 3897
<400> 3897
000
<210> 3898
<400> 3898
000
<210> 3899
<400> 3899
000
<210> 3900
<400> 3900
000
<210> 3901
<400> 3901
000
<210> 3902
<400> 3902
000
<210> 3903
<400> 3903
000
<210> 3904
<400> 3904
000
<210> 3905
<400> 3905
000
<210> 3906
<400> 3906

000
<210> 3907
<400> 3907
000
<210> 3908
<400> 3908
000
<210> 3909
<400> 3909
000
<210> 3910
<400> 3910
000
<210> 3911
<400> 3911
000
<210> 3912
<400> 3912
000
<210> 3913
<400> 3913
000
<210> 3914
<400> 3914
000
<210> 3915
<400> 3915
000
<210> 3916
<400> 3916
000
<210> 3917
<400> 3917
000
<210> 3918
<400> 3918
000
<210> 3919
<400> 3919
000
<210> 3920
<400> 3920
000
<210> 3921
<400> 3921
000
<210> 3922
<400> 3922
000
<210> 3923
<400> 3923
000
<210> 3924
<400> 3924

000
<210> 3925
<400> 3925
000
<210> 3926
<400> 3926
000
<210> 3927
<400> 3927
000
<210> 3928
<400> 3928
000
<210> 3929
<400> 3929
000
<210> 3930
<400> 3930
000
<210> 3931
<400> 3931
000
<210> 3932
<400> 3932
000
<210> 3933
<400> 3933
000
<210> 3934
<400> 3934
000
<210> 3935
<400> 3935
000
<210> 3936
<400> 3936
000
<210> 3937
<400> 3937
000
<210> 3938
<400> 3938
000
<210> 3939
<400> 3939
000
<210> 3940
<400> 3940
000
<210> 3941
<400> 3941
000
<210> 3942
<400> 3942

000
<210> 3943
<400> 3943
000
<210> 3944
<400> 3944
000
<210> 3945
<400> 3945
000
<210> 3946
<400> 3946
000
<210> 3947
<400> 3947
000
<210> 3948
<400> 3948
000
<210> 3949
<400> 3949
000
<210> 3950
<400> 3950
000
<210> 3951
<400> 3951
000
<210> 3952
<400> 3952
000
<210> 3953
<400> 3953
000
<210> 3954
<400> 3954
000
<210> 3955
<400> 3955
000
<210> 3956
<400> 3956
000
<210> 3957
<400> 3957
000
<210> 3958
<400> 3958
000
<210> 3959
<400> 3959
000
<210> 3960
<400> 3960

000
<210> 3961
<400> 3961
000
<210> 3962
<400> 3962
000
<210> 3963
<400> 3963
000
<210> 3964
<400> 3964
000
<210> 3965
<400> 3965
000
<210> 3966
<400> 3966
000
<210> 3967
<400> 3967
000
<210> 3968
<400> 3968
000
<210> 3969
<400> 3969
000
<210> 3970
<400> 3970
000
<210> 3971
<400> 3971
000
<210> 3972
<400> 3972
000
<210> 3973
<400> 3973
000
<210> 3974
<400> 3974
000
<210> 3975
<400> 3975
000
<210> 3976
<400> 3976
000
<210> 3977
<400> 3977
000
<210> 3978
<400> 3978

000
<210> 3979
<400> 3979
000
<210> 3980
<400> 3980
000
<210> 3981
<400> 3981
000
<210> 3982
<400> 3982
000
<210> 3983
<400> 3983
000
<210> 3984
<400> 3984
000
<210> 3985
<400> 3985
000
<210> 3986
<400> 3986
000
<210> 3987
<400> 3987
000
<210> 3988
<400> 3988
000
<210> 3989
<400> 3989
000
<210> 3990
<400> 3990
000
<210> 3991
<400> 3991
000
<210> 3992
<400> 3992
000
<210> 3993
<400> 3993
000
<210> 3994
<400> 3994
000
<210> 3995
<400> 3995
000
<210> 3996
<400> 3996

```

000
<210> 3997
<400> 3997
000
<210> 3998
<400> 3998
000
<210> 3999
<400> 3999
000
<210> 4000
<400> 4000
000
<210> 4001
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 36 - CDR1 của VH
<400> 4001
Gly Thr Phe Ala Thr Tyr Ala Ile Ser
1          5

<210> 4002
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 36 - CDR2 của VH
<400> 4002
Gly Ile Phe Pro Leu Ser Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1          5          10          15

Gly

<210> 4003
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 36 - CDR3 của VH
<400> 4003
Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
1          5          10          15

<210> 4004
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự tổng hợp
<220>
<223> Tổng hợp: 36 - CDR1 của VL
<400> 4004
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

```

1 5 10
 <210> 4005
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 36 - CDR2 của VL
 <400> 4005
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

 <210> 4006
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 36 - CDR3 của VL
 <400> 4006
 Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
 1 5

 <210> 4007
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 36 - FR1 của VH
 <400> 4007
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 20 25

 <210> 4008
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 36 - FR2 của VH
 <400> 4008
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10

 <210> 4009
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự tổng hợp
 <220>
 <223> Tổng hợp: 36 - FR3 của VH
 <400> 4009
 Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 4010

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 36 - FR4 của VH

<400> 4010

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 4011

<211> 369

<212> ADN

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 36 - ADN của VH

<400> 4011

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc
60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcgca acctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc
120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcttcctc tctccggtac agcaaactac
180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac
240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagacacg
300

ggacgggggat acaccagaca cttctggttt gaccctggg gacagggtac attggtcacc
360

gtctcctca

369

<210> 4012

<211> 123

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 36 - Protein của VH

<400> 4012

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ala Thr Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4013

<211> 23

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 36 - FR1 của VL

<400> 4013

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 4014

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 36 - FR2 của VL

<400> 4014

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 4015

<211> 32

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 36 - FR3 của VL

<400> 4015

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 4016

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 36 - FR4 của VL

<400> 4016

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 4017

<211> 318

<212> ADN

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 36 - ADN của VL

<400> 4017

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc
60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca
120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca
180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctctca ccatcagcag tctgcaacct
240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg
300
accaagggtg agatcaaa
318

<210> 4018

<211> 106

<212> PRT

<213> Trình tự tổng hợp

<220>

<223> Tổng hợp: 36 - Protein của VL

<400> 4018

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

1/28

Kháng thể kháng CD112R gắn kết với CD112R

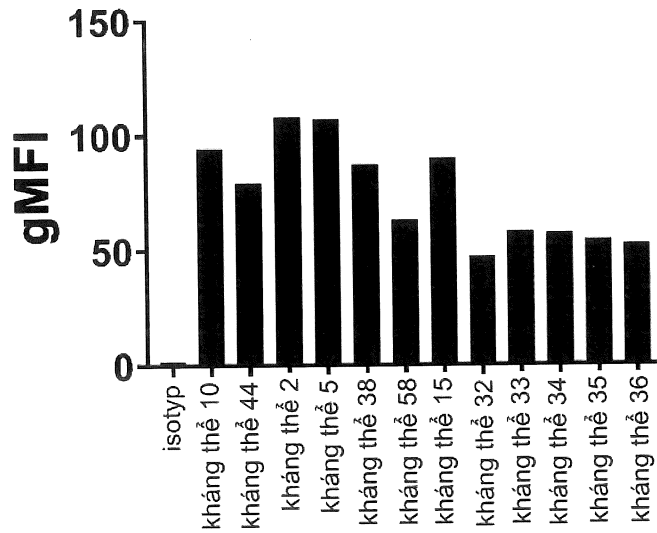


Fig. 1

Kháng thể kháng CD112R chặn CD112 không gắn kết với tế bào biểu hiện CD112R

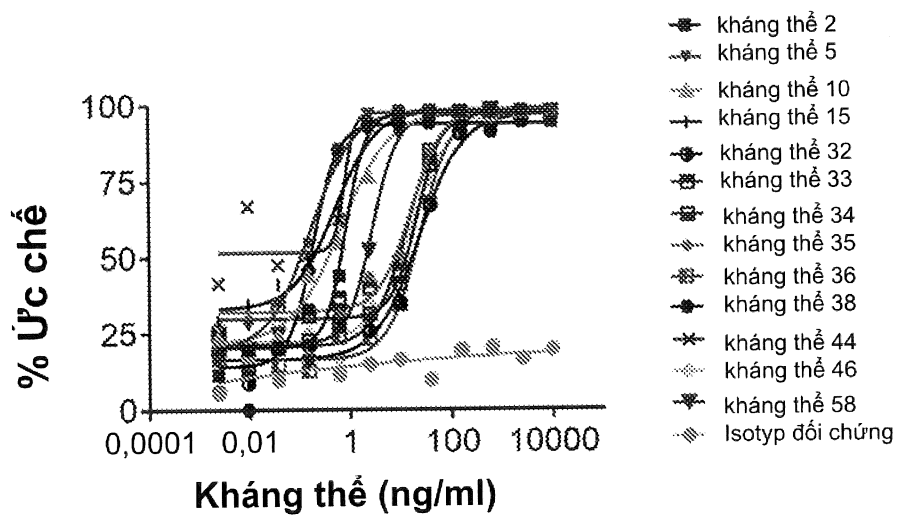


Fig. 2A

2/28

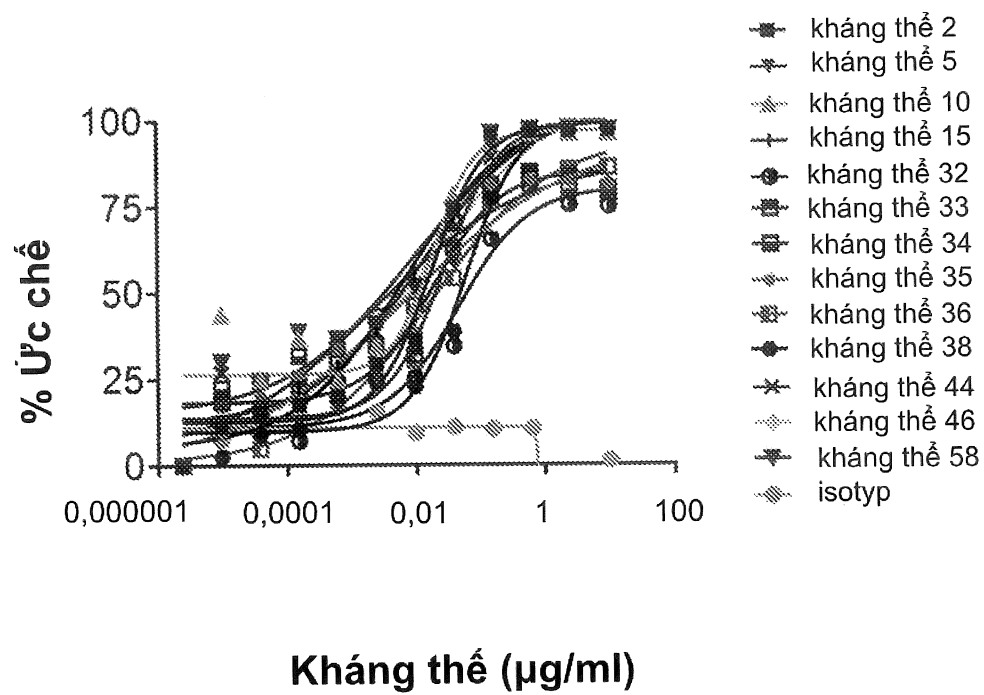


Fig. 2B

3/28

Kháng thể kháng CD112R làm tăng sự diệt tế bào qua tế bào NK

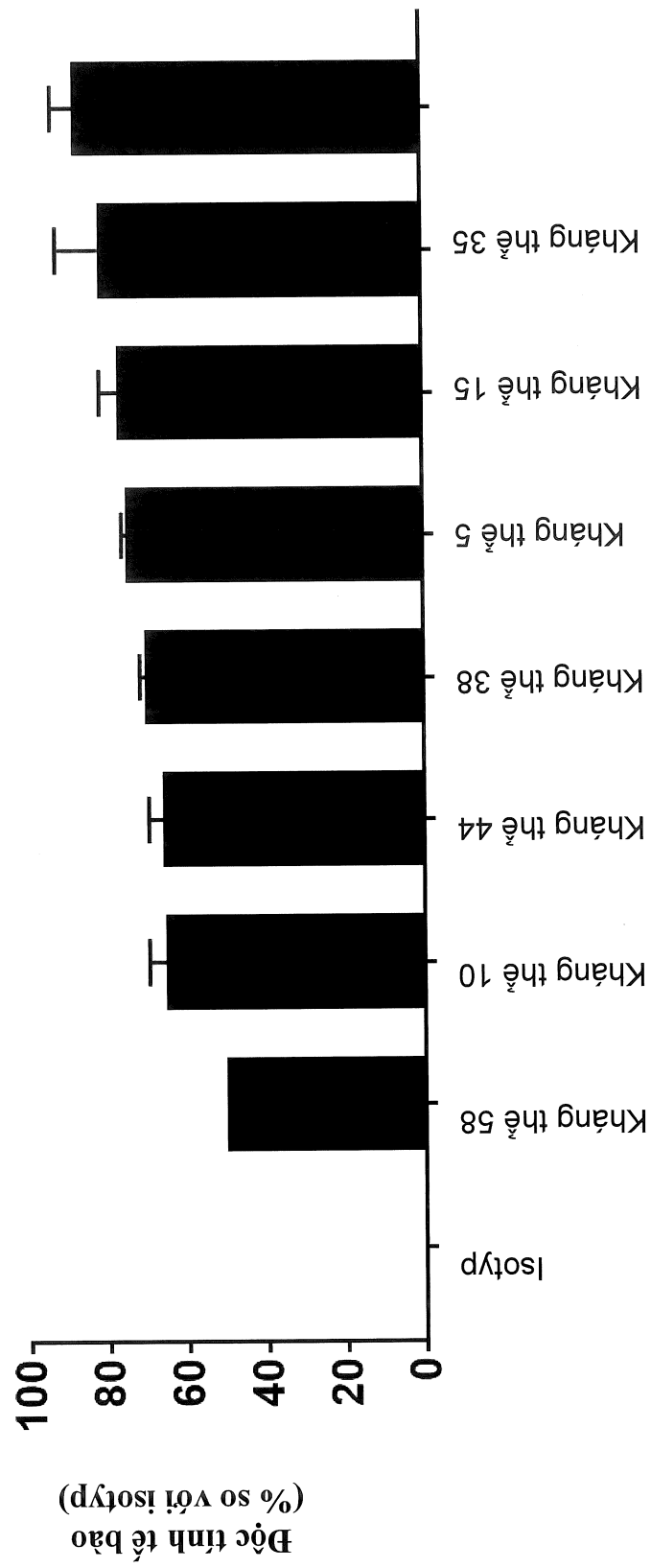


Fig. 3

4/28

Kháng thể kháng CD112R làm tăng sự hoạt hóa do kháng nguyên của tế bào T CD8+, như đo được bởi mức tiết IFN γ

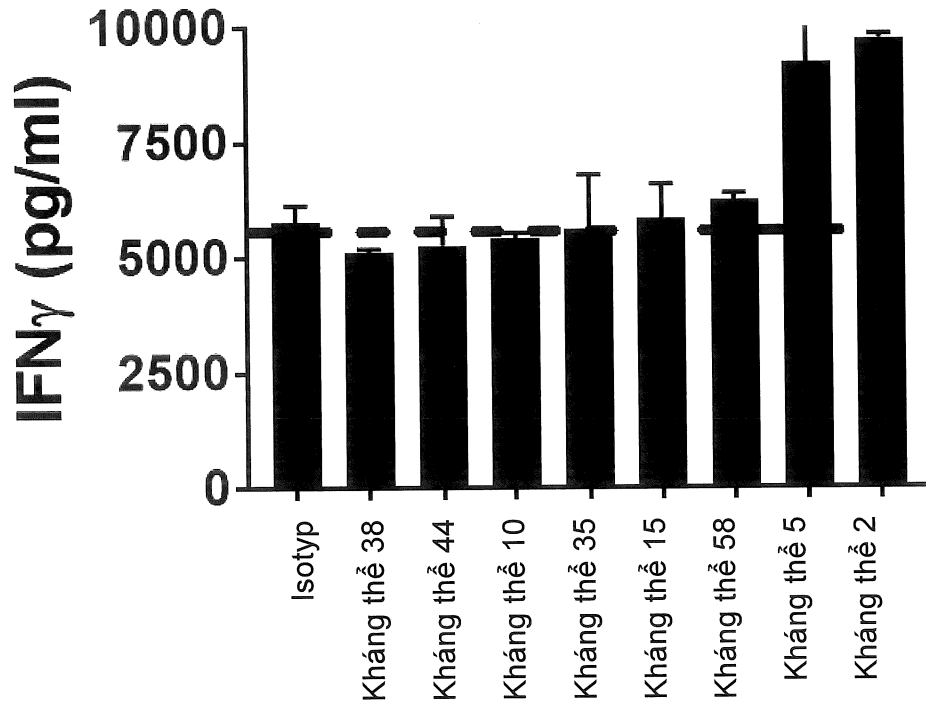


Fig. 4

Hiệu lực in vivo của sự ức chế hỗn hợp CD112R và Tigit

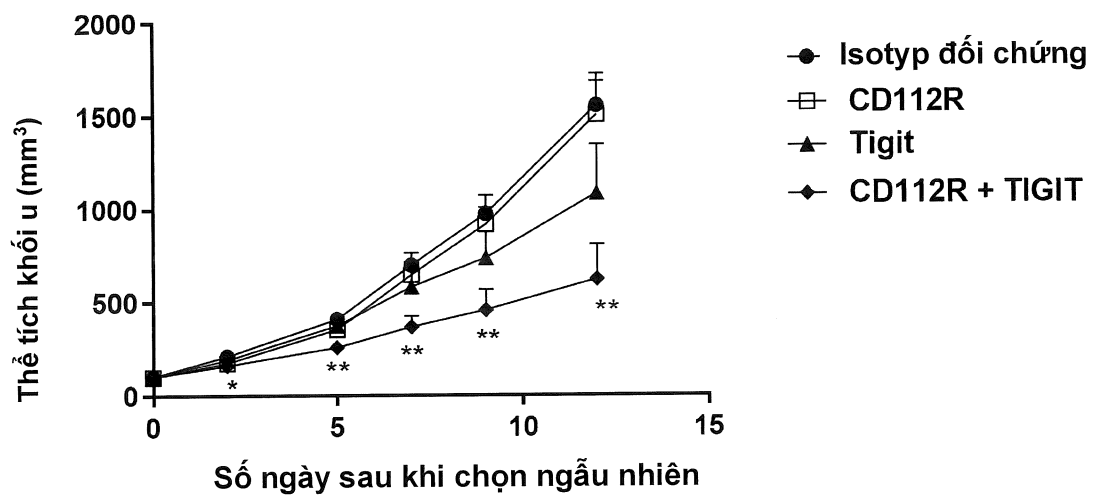


Fig. 5

5/28

Sự biểu hiện tăng của CD112R trong PBMC sau khi hoạt hóa kháng CD3

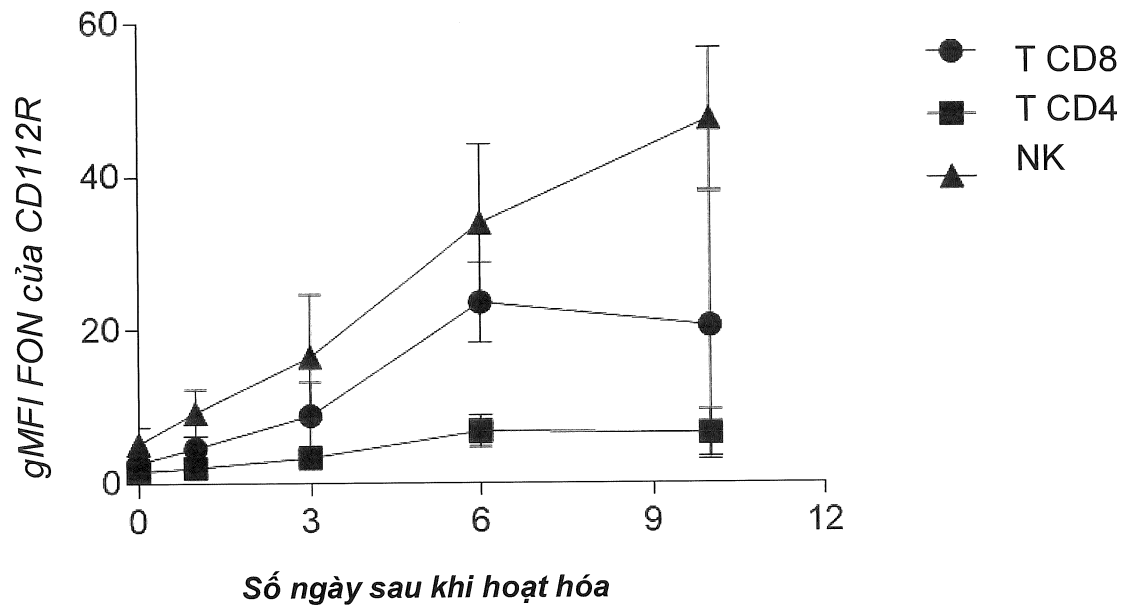


Fig. 6

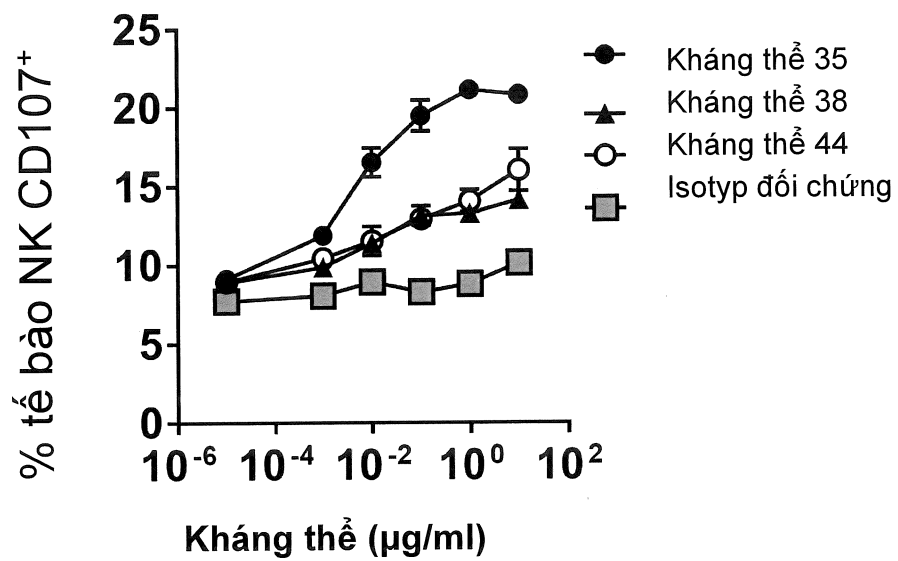


Fig. 7

6/28

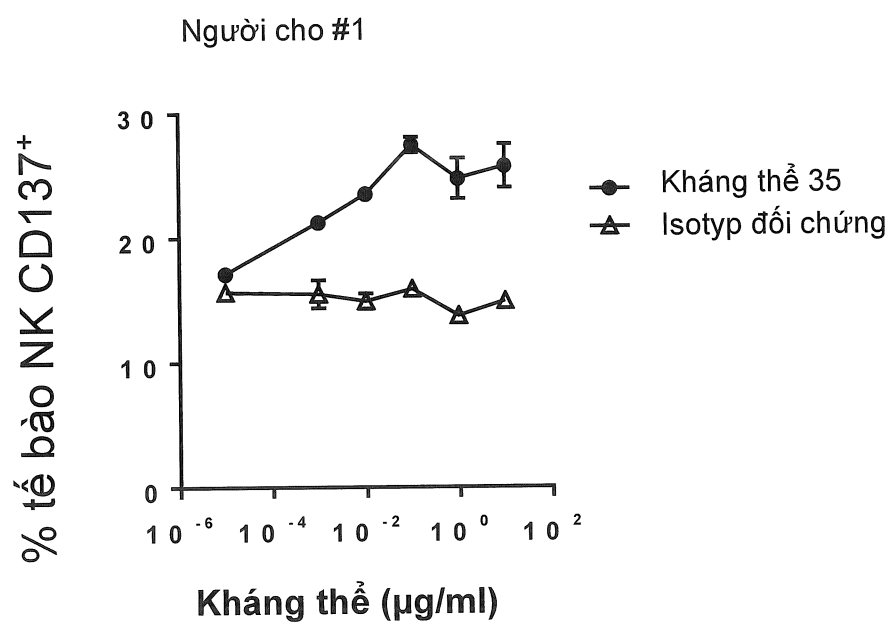


Fig. 8A

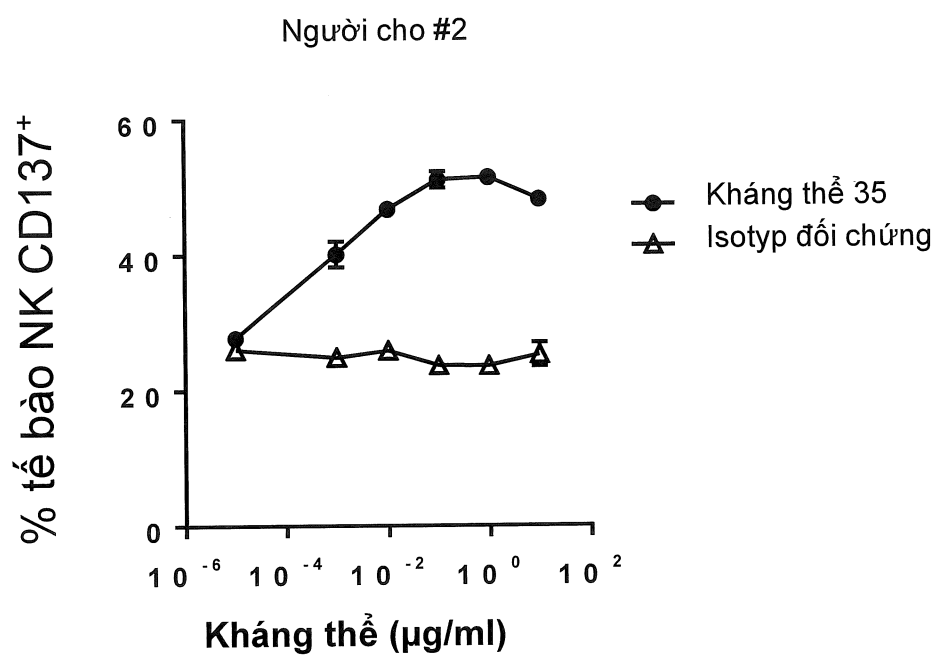
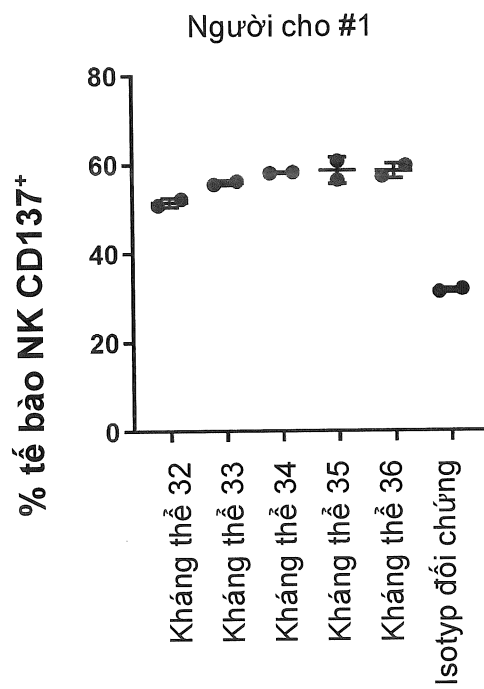
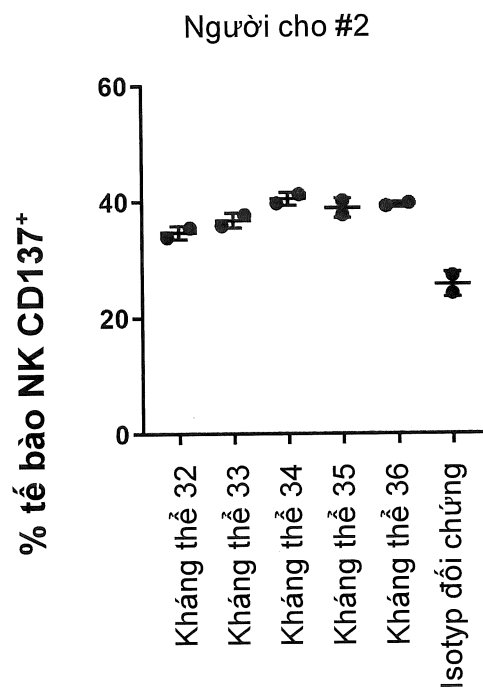


Fig. 8B

7/28

**Fig. 8C****Fig. 8D**

8/28

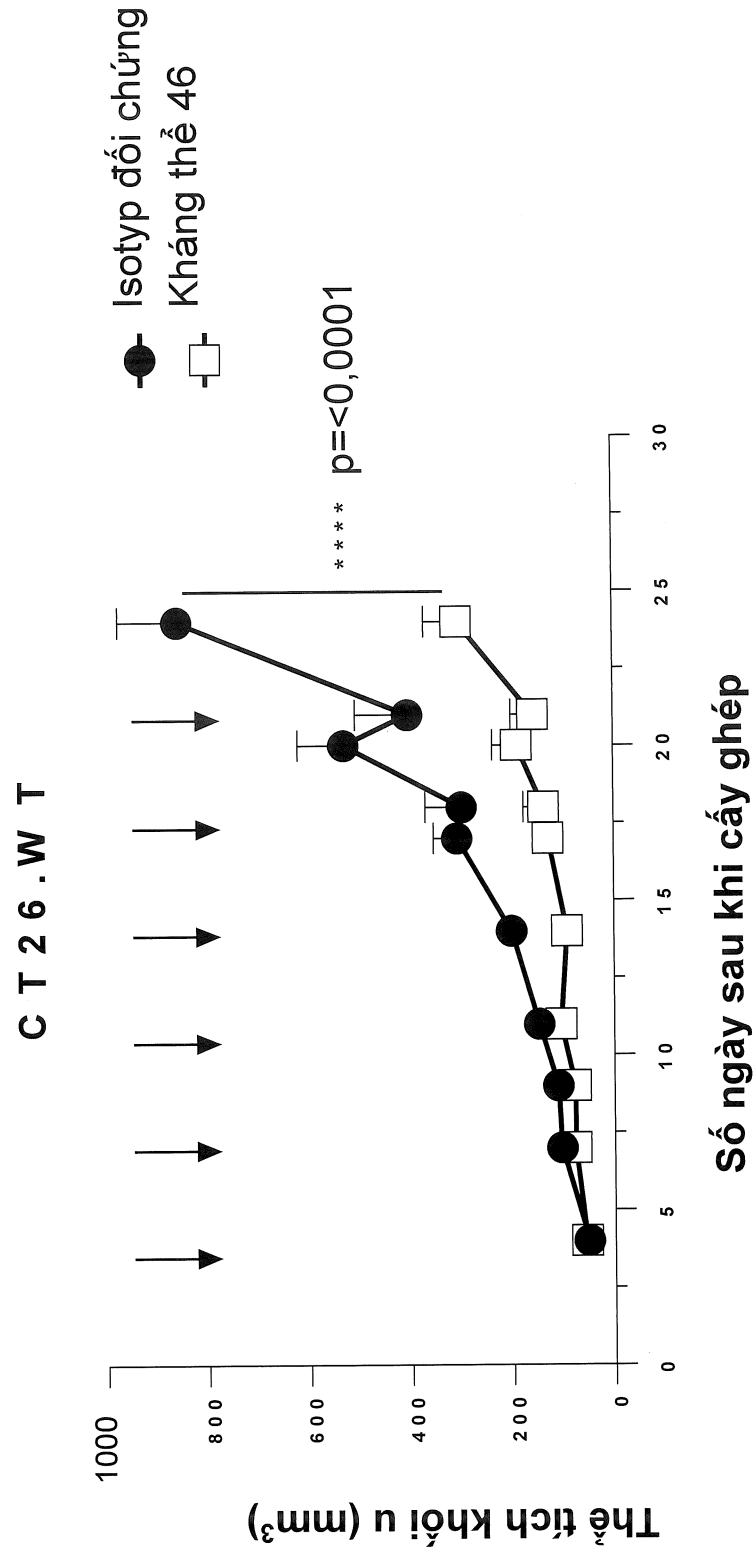


Fig. 9

9/28

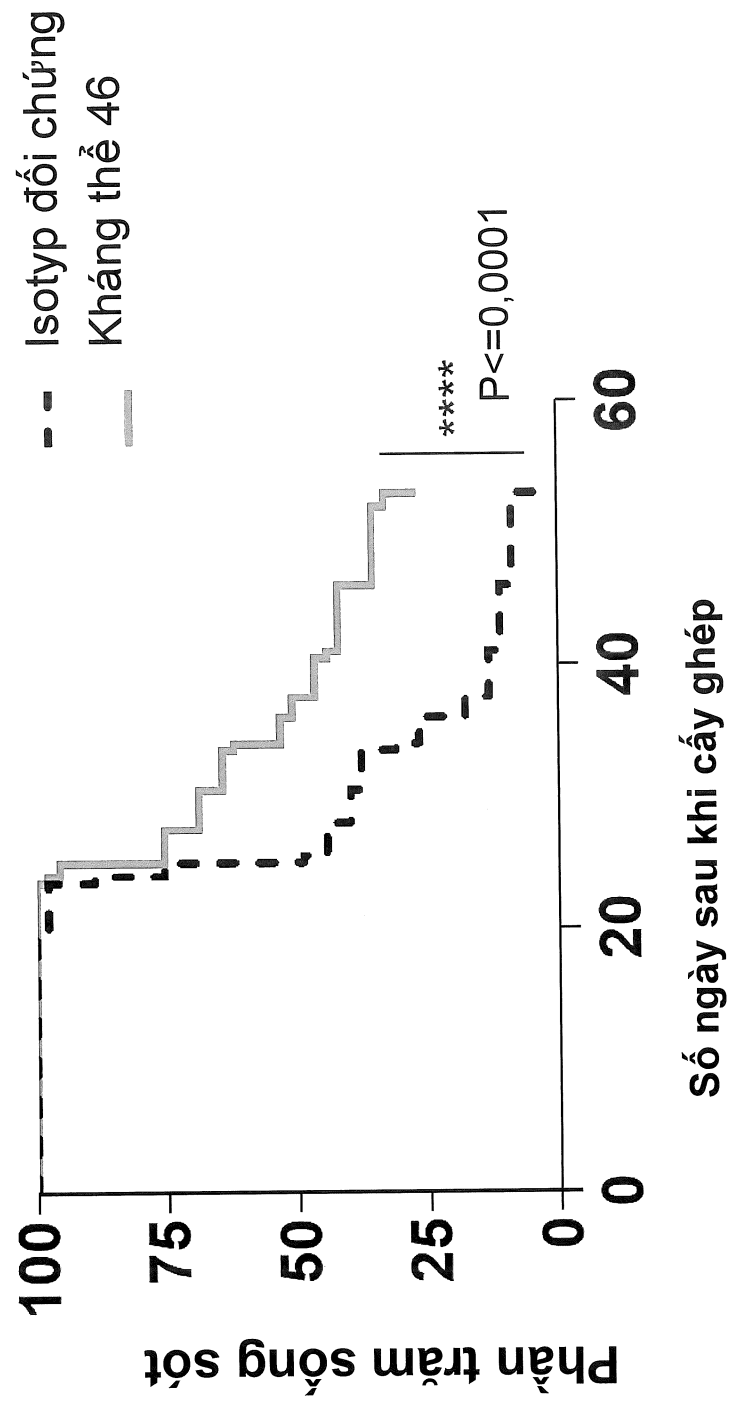


Fig. 10A

10/28

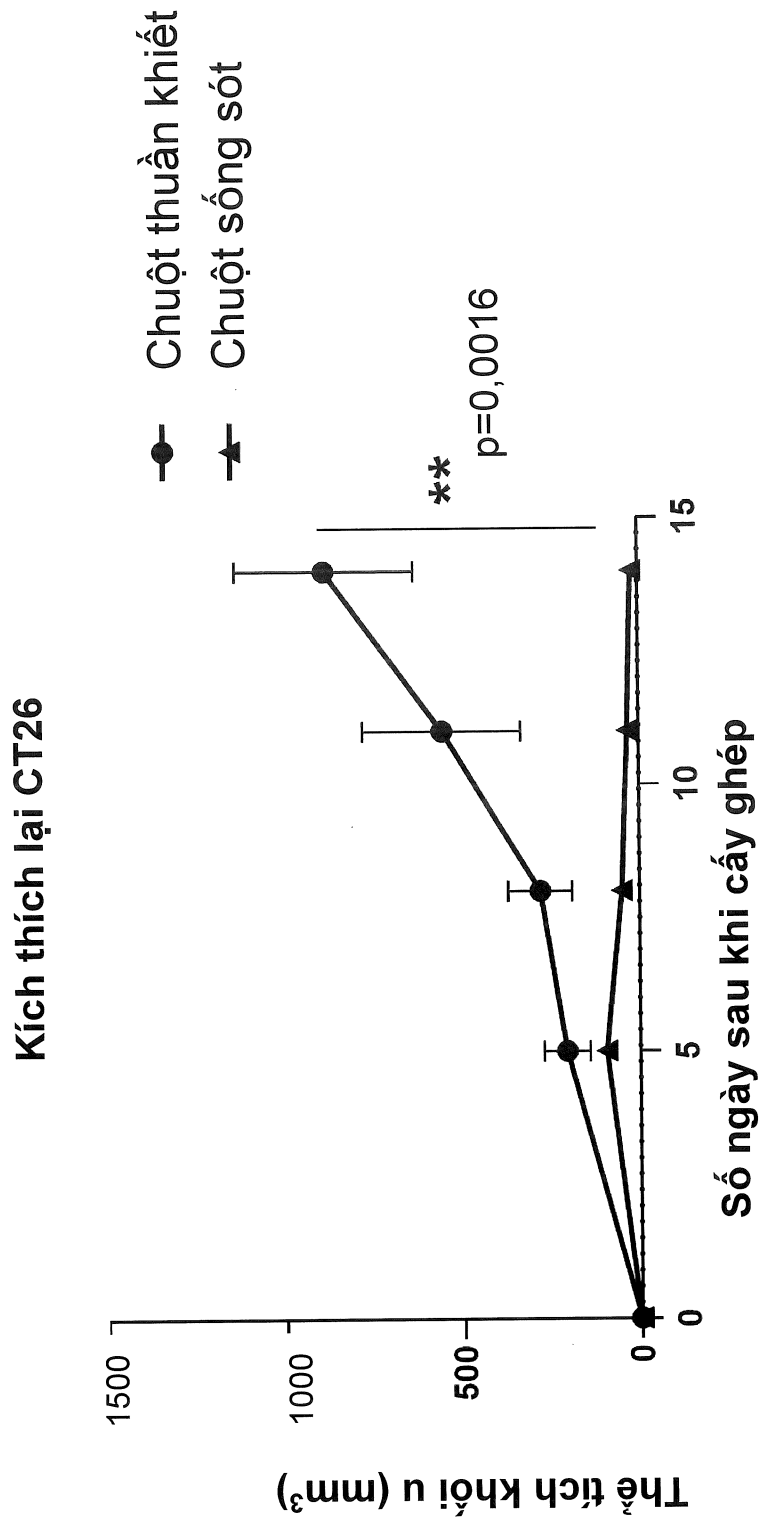


Fig. 10B

11/28

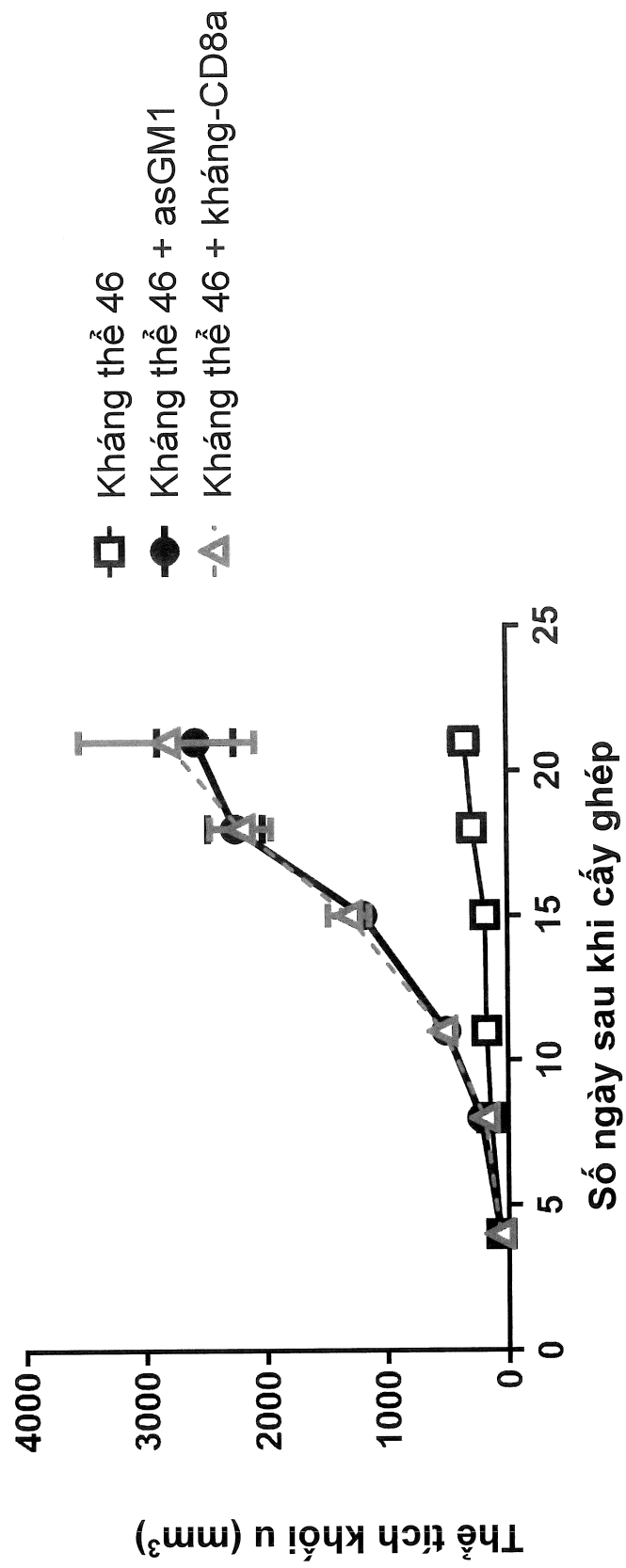


Fig. 11

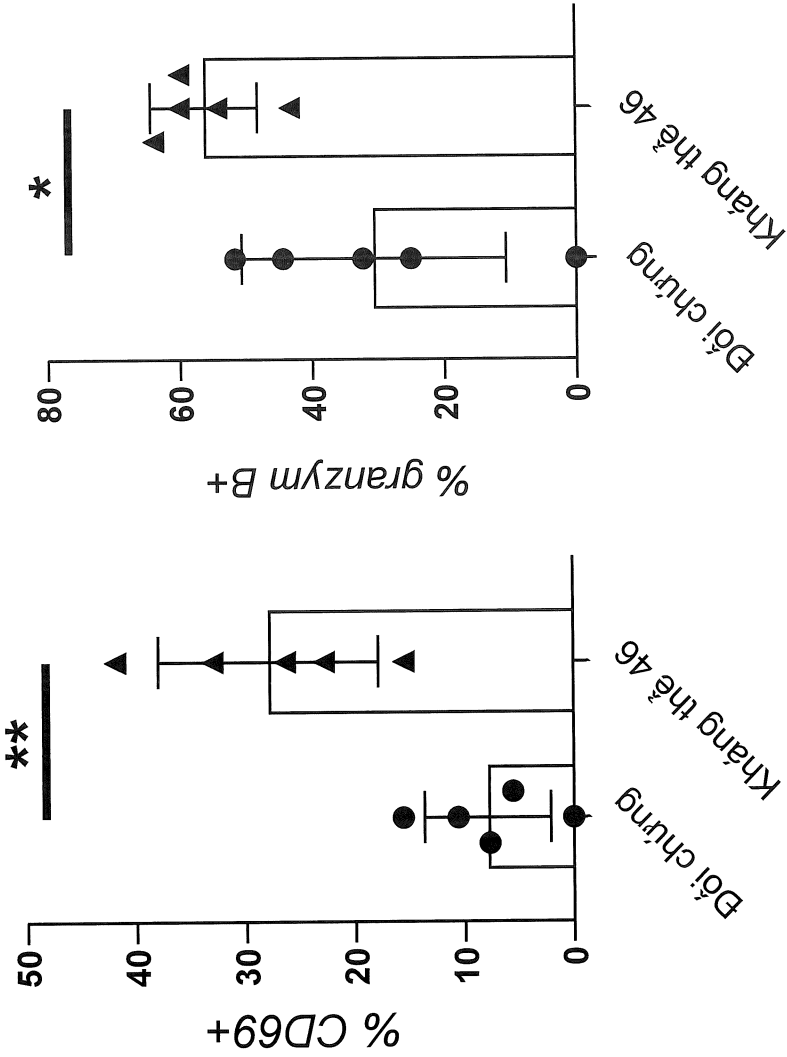


Fig. 12A

Fig. 12B

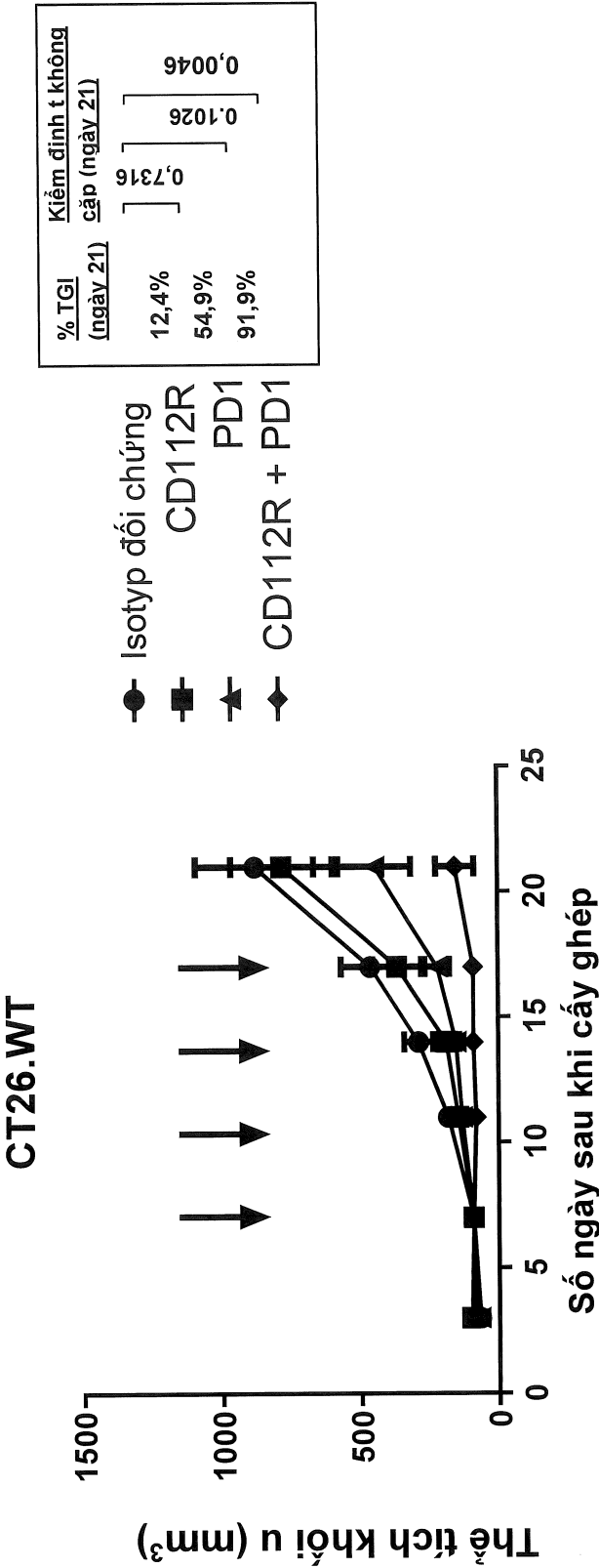


Fig. 13A

14/28

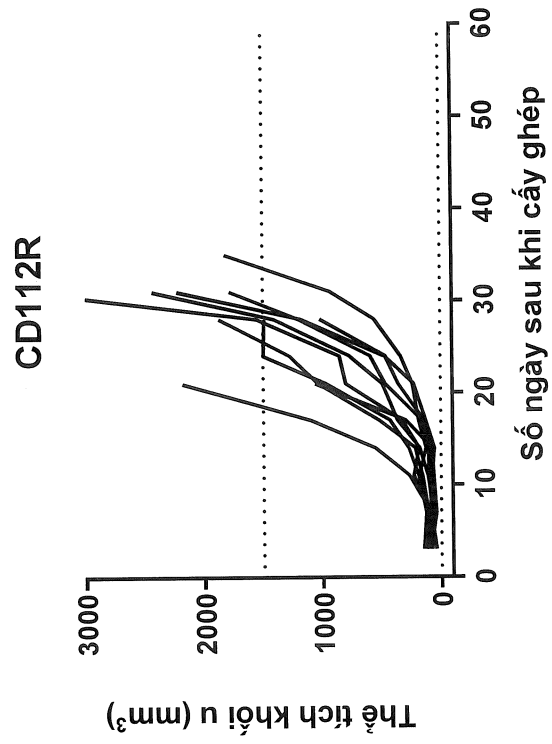


Fig. 13C

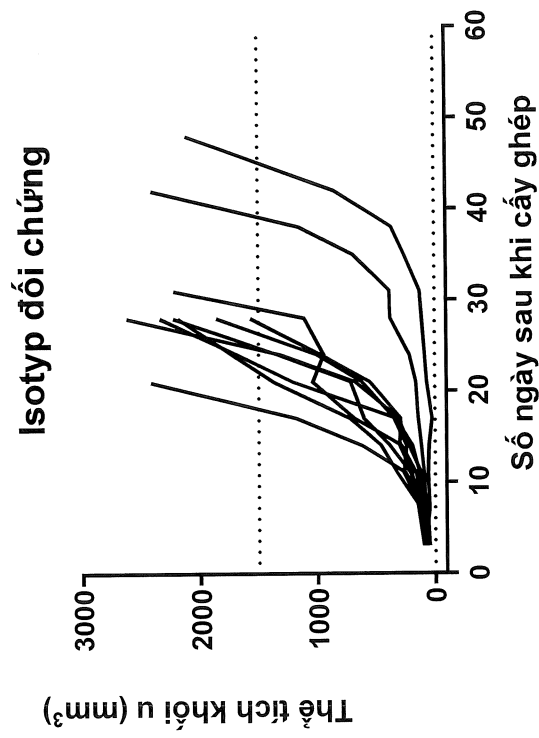


Fig. 13B

15/28

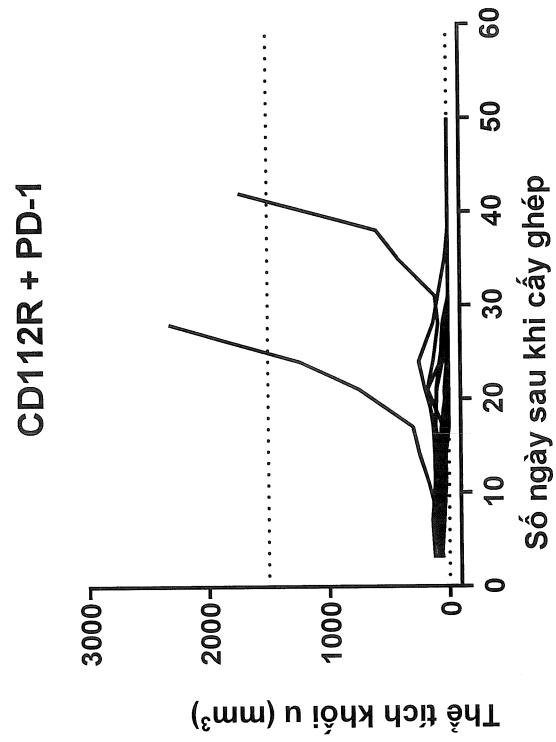


Fig. 13E

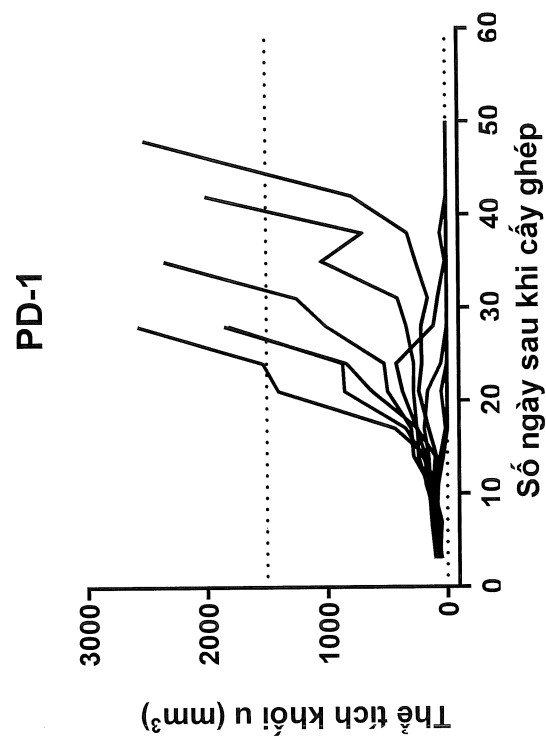


Fig. 13D

Nhóm	Số chuột sống sót không còn khối u (trong số 10 con)
Isotyp đối chứng	0
CD112R	0
PD-1	4
CD112R + PD-1	8

Fig. 13F

17/28

36H1	GTFATYAIS	9	77,78%
44H1	GTFDNYYIS	9	66,67%
33H1	GTFGNYAIS	9	77,78%
47H1	GTFSNYAIS	9	88,89%
35H1	GTFSSAAIS	9	88,89%
34H1	GTFSSAAIS	9	88,89%
32H1	GTFSSY AIS	9	100%
38H1	FTFSGHLMS	9	44,44%
10H1	FTFDDYAVH	9	44,44%
2H1	FTFSEYTMN	9	44,44%
5H1	FTFSDYAMI	9	55,56%
58H1	FTFGDYAMS	9	55,56%
46H1	FTFGDYAMS	9	55,56%
15H1	FTFGDVAMS	9	44,44%

Fig. 14A

35H2	--NIIPIVGIAN YAQKFQG	17	82,35%
33H2	--GIIPIPGIAN YAQKFQG	17	88,24%
36H2	--GIFPLSGTANYA QKFQG	17	88,24%
34H2	--GIFPISGHANYA QKFQG	17	88,24%
32H2	--GIIPISGTANYA QKFQG	17	100%
44H2	--GIFPIFGTANYA QKFQG	17	88,24%
47H2	--GIIPIFGTANYA QKFQG	17	94,12%
58H2	FIGSKFYGGETEY TASVKG	19	23,53%
15H2	YIGSKAYGGETEY TASVKG	19	23,53%
46H2	FIGSKAYGGTTEY TASVKG	19	29,41%
10H2	--GISWSSGLIGYADSVKG	17	41,18%
2H2	--AIVGSGDSTYYADSVKG	17	23,53%
5H2	--AISGGGESTYYADSVKG	17	23,53%
38H2	--AISGSAGETYYADSVKG	17	29,41%

Fig. 14B

18/28

15H3	-ARAGHSYG---SIASNWFDP	17	31,25%
35H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
32H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
33H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
34H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
36H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
38H3	--ARDAYYDDWSGWADWYFDL	19	31,25%
44H3	AREVGHY-----SGSPYYMDV	16	7,14%
10H3	AKG--PPT----YQDYFDL--	13	18,18%
2H3	--AKDYSSG---DWIDYGMDV	16	25%
5H3	--AKDYSSG---DWIDYGMDV	16	25%
58H3	ARG-----P---RRYTYGMDV	13	9,09%
46H3	ARG-----P---RRYTYGMDV	13	9,09%
47H3	ARGRGALAL---VGPYYGMDV	18	12,50%

Fig. 14C

10L1	RASQSVS-----RYLA	11	72,73%
38L1	RASQSVS-----RYLA	11	72,73%
44L1	RASQSIN-----SWLA	11	72,73%
2L1	QASQDIS-----NYLN	11	72,73%
5L1	QASQDIS-----NYLN	11	72,73%
58L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
15L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
35L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
46L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
32L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
33L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
34L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
36L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
47L1	RSSQSLLHSNGYNYLD	16	54,55%

Fig. 14D

19/28

47L2	LGSHRAS	7	28,57%
2L2	DASNLAT	7	42,86%
5L2	DASNLAT	7	42,86%
10L2	DASNRAT	7	28,57%
38L2	DASNRAT	7	28,57%
44L2	DASSLES	7	71,43%
58L2	AASSLQS	7	100%
35L2	AASSLQS	7	100%
46L2	AASSLQS	7	100%
32L2	AASSLQS	7	100%
33L2	AASSLQS	7	100%
34L2	AASSLQS	7	100%
36L2	AASSLQS	7	100%
15L2	GASSLQS	7	85,71%

Fig. 14E

47L3	-MQALRAPT-	8	0%
15L3	-QQGFYTPWT	9	14,29%
44L3	QQVGPYL--T	8	28,57%
58L3	QQSSTPL--T	8	42,86%
46L3	QQSSTPL--T	8	42,86%
35L3	QQSDILYT--	8	100%
32L3	QQSDILYT--	8	100%
33L3	QQSDILYT--	8	100%
34L3	QQSDILYT--	8	100%
36L3	QQSDILYT--	8	100%
10L3	QQVSFFPPIT	10	25%
2L3	QQFDLLPPT-	9	50%
5L3	QQFDLLPPT-	9	50%
38L3	QQVSLLPPT-	9	37,5%

Fig. 14F

20/28

FR1

36VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	100%
33VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	100%
35VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	100%
32VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	100%
34VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	100%
44VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	100%
47VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	96,15%
58VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG	53,85%
46VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG	53,85%
15VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG	53,85%
10VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASG	53,85%
38VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASG	50%
2VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG	57,69%
5VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASG	50%

Fig. 15AFR2

36VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
33VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
35VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
32VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
34VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
44VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
47VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
58VH	WFRQAPGKGLEWVG	78,57%
46VH	WFRQAPGKGLEWVG	78,57%
15VH	WFRQAPGKGLEWVG	78,57%
10VH	WV-----WVS	60%
38VH	WVRQAPGKGLEWVS	78,57%
2VH	WVRQAPGKGLEWVS	78,57%
5VH	WVRQAPGKGLEWVS	78,57%

Fig. 15B

21/28

FR3

36VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYC	100%
33VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYC	100%
35VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYC	100%
32VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYC	100%
34VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYC	100%
44VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYC	100%
47VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYC	100%
58VH	RFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTED	TAVYYC	60%
46VH	RFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTED	TAVYYC	60%
15VH	RFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTED	TAVYYC	60%
10VH	RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED	TAVYYC	53, 33%
38VH	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED	TAVYYC	60%
2VH	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED	TAVYYC	60%
5VH	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED	TAVYYC	60%

Fig. 15C**FR4**

36VH	WGQGTLVTVSS	100%
33VH	WGQGTLVTVSS	100%
35VH	WGQGTLVTVSS	100%
32VH	WGQGTLVTVSS	100%
34VH	WGQGTLVTVSS	100%
44VH	WGKGTTVTVSS	81, 82%
47VH	WGQGTTVTVSS	90, 91%
58VH	WGQGTTVTVSS	90, 91%
46VH	WGQGTTVTVSS	90, 91%
15VH	WGQGTLVTVSS	100%
10VH	WGRGTLVTVSS	90, 91%
38VH	WGRGTLVTVSS	90, 91%
2VH	WGQGTTVTVSS	90, 91%
5VH	WGQGTTVTVSS	90, 91%

Fig. 15D

22/28

FR1

47VL	DIVMTQSPPLSLPVTGPGEPAISCS	52,17%
10VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	52,17%
38VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	52,17%
2VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
5VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
44VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	95,65%
15VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
58VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
46VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
35VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
32VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
33VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
34VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
36VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%

Fig. 15E**FR2**

47VL	WYLQKPGQSPQLLIY	76,33%
10VL	WYQQKPGQAPRLIY	86,67%
38VL	WYQQKPGQAPRLIY	86,67%
2VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
5VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
44VL	WYQQKPGKAPKLLIS	93,33%
15VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
58VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
46VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
35VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
32VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
33VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
34VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
36VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%

Fig. 15F

23/28

FR3

47VL	GVPDFRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	71,88%
10VL	GIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYC	87,5%
38VL	GIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYC	87,5%
2VL	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYC	93,75%
5VL	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYC	93,75%
44VL	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYC	93,75%
15VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	100%
58VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	100%
46VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	100%
35VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	100%
32VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	100%
33VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	100%
34VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	100%
36VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC	100%

Fig. 15G**FR4**

47VL	FGGGTKVEIK	100%
10VL	FGGGTKVEIK	100%
38VL	FGGGTKVEIK	100%
2VL	FGGGTKVEIK	100%
5VL	FGGGTKVEIK	100%
44VL	FGGGTKVEIK	100%
15VL	FGGGTKVEIK	100%
58VL	FGGGTKVEIK	100%
46VL	FGGGTKVEIK	100%
35VL	FGGGTKVEIK	100%
32VL	FGGGTKVEIK	100%
33VL	FGGGTKVEIK	100%
34VL	FGGGTKVEIK	100%
36VL	FGGGTKVEIK	100%

Fig. 15H

24/28

Trình tự vùng biến đổi

36VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFATYAI SWVRQAPGQGLEWMGGIF--PLSGTA
 33VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFGNIAI SWVRQAPGQGLEWMGGII--PIPGIA
 35VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSAAI SWVRQAPGQGLEWMGNII--PIVGIA
 32VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGII--PISGTA
 34VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSAAI SWVRQAPGQGLEWMGGIF--PISGHA
 44VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFDNYYI SWVRQAPGQGLEWMGGIF--PIFGTA
 47VH EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNYAI SWVRQAPGQGLEWMGGII--PIFGTA
 58VH EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIGSKFYGGET
 46VH EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIGSKAYGGTT
 15VH EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIGSKAYGGTT
 10VH EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAVHWVRQAPGKGLEWVSGIS--WSSGLI
 38VH EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGHLSWVRQAPGKGLEWVSAIS--GSAGET
 2VH EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEYTMNWVRQAPGKGLEWVSAIV--GSGDST
 5VH EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMIWVRQAPGKGLEWVSAIS--GGGEST

36VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
 33VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
 35VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
 32VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
 34VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
 44VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAREVGHY--SG-SPYYMDVWGK
 47VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGRGALALVG-PYYGMDVWGQ
 58VH EYTASVKGRFTISRDKGSKIAYLQMNSLKTED TAVYYCARGPRRY--TY----GMDVWGQ
 46VH EYTASVKGRFTISRDKGSKIAYLQMNSLKTED TAVYYCARGPRRY--TY----GMDVWGQ
 15VH EYTASVKGRFTISRDKGSKIAYLQMNSLKTED TAVYYCARAGHSY--GSIASNWFDPWGQ
 10VH GYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCAKGPPT-----YQDYFDLWGR
 38VH YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDAYYDDWSGWADWYFDLWGR
 2VH YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKDYSSGD---WIDYGMDVWGQ
 5VH YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKDYSSGD---WIDYGMDVWGQ

36VH	GTLVTVSS	123	96,75%
33VH	GTLVTVSS	123	96,75%
35VH	GTLVTVSS	123	96,75%
32VH	GTLVTVSS	123	100%
34VH	GTLVTVSS	123	97,56%
44VH	GTTVTVSS	123	84,55%
47VH	GTTVTVSS	125	86,99%
58VH	GTTVTVSS	122	55,00%
46VH	GTTVTVSS	122	55,83%
15VH	GTLVTVSS	126	55,28%
10VH	GTLVTVSS	120	54,17%
38VH	GTLVTVSS	126	53,66%
2VH	GTTVTVSS	123	54,55%
5VH	GTTVTVSS	123	53,72%

Fig. 16A

25/28

47VL	DIVMTQSPSLSLPVTPEGPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSHRA		
10VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV-----SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA		
38VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV-----SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA		
2VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCQASQDI-----SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLA		
5VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCQASQDI-----SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLA		
44VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTTTCRASQSI-----NSWLAWYQQKPGKAPKLLISDASSLE		
15VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ		
58VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
46VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
35VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
32VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
33VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
34VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
36VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
47VL	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQA--LRAPTFGGGKVEIK	111	62,26%
10VL	TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQVSFFPPITFGGGKVEIK	108	71,7%
38VL	TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQVSLPP-TFGGGKVEIK	107	72,38%
2VL	TGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQF-DLLPPTFGGGKVEIK	107	86,79%
5VL	TGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQF-DLLPPTFGGGKVEIK	107	86,79%
44VL	SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEFATYYCQQV--GPYLTFGGGKVEIK	106	86,79%
15VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG-FYTPWTFGGGKVEIK	107	94,34%
58VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--STPLTFGGGKVEIK	106	96,23%
46VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--STPLTFGGGKVEIK	106	96,23%
35VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGKVEIK	106	100%
32VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGKVEIK	106	100%
33VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGKVEIK	106	100%
34VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGKVEIK	106	100%
36VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGKVEIK	106	100%

Fig. 16B

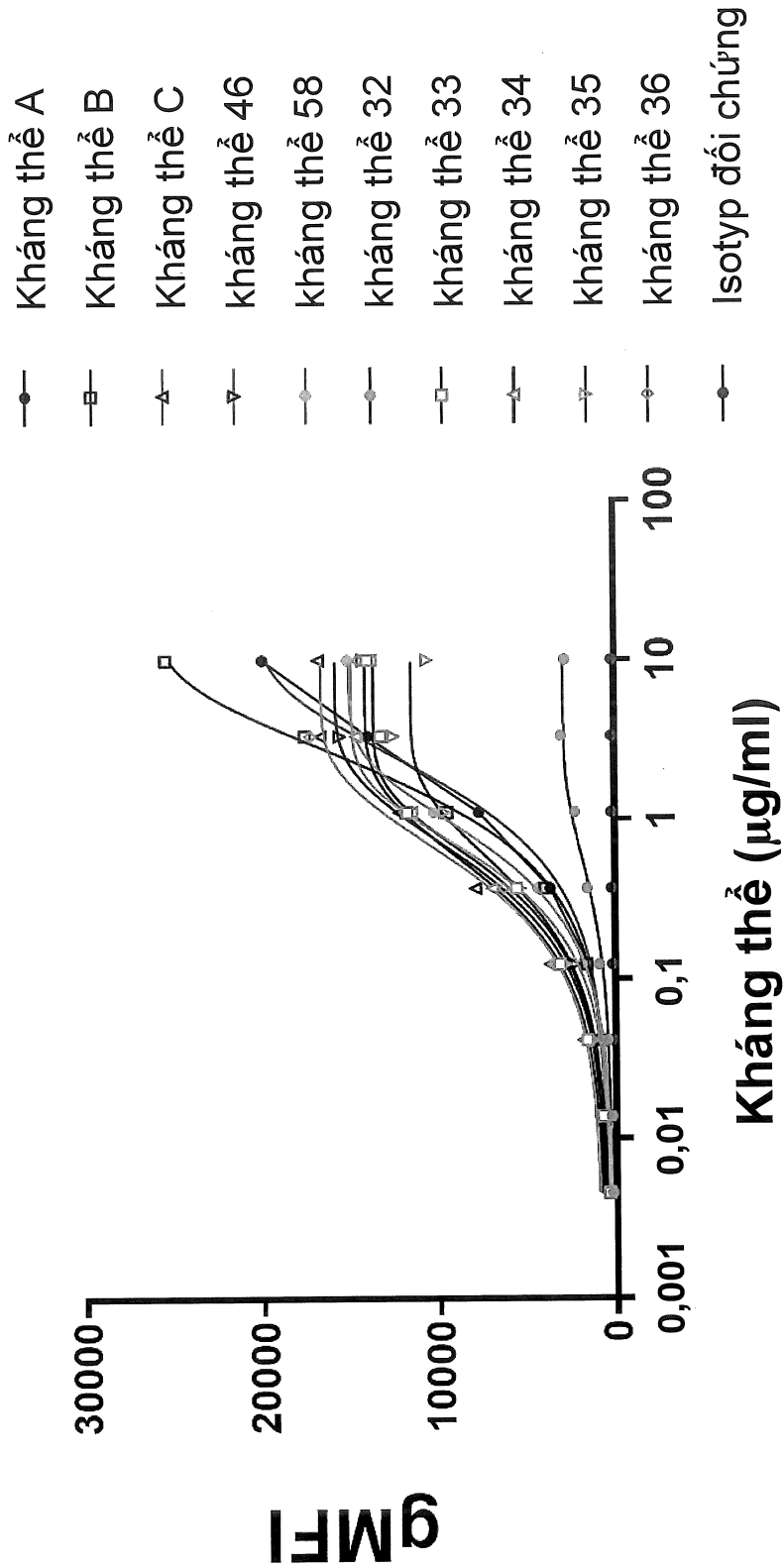


Fig. 17

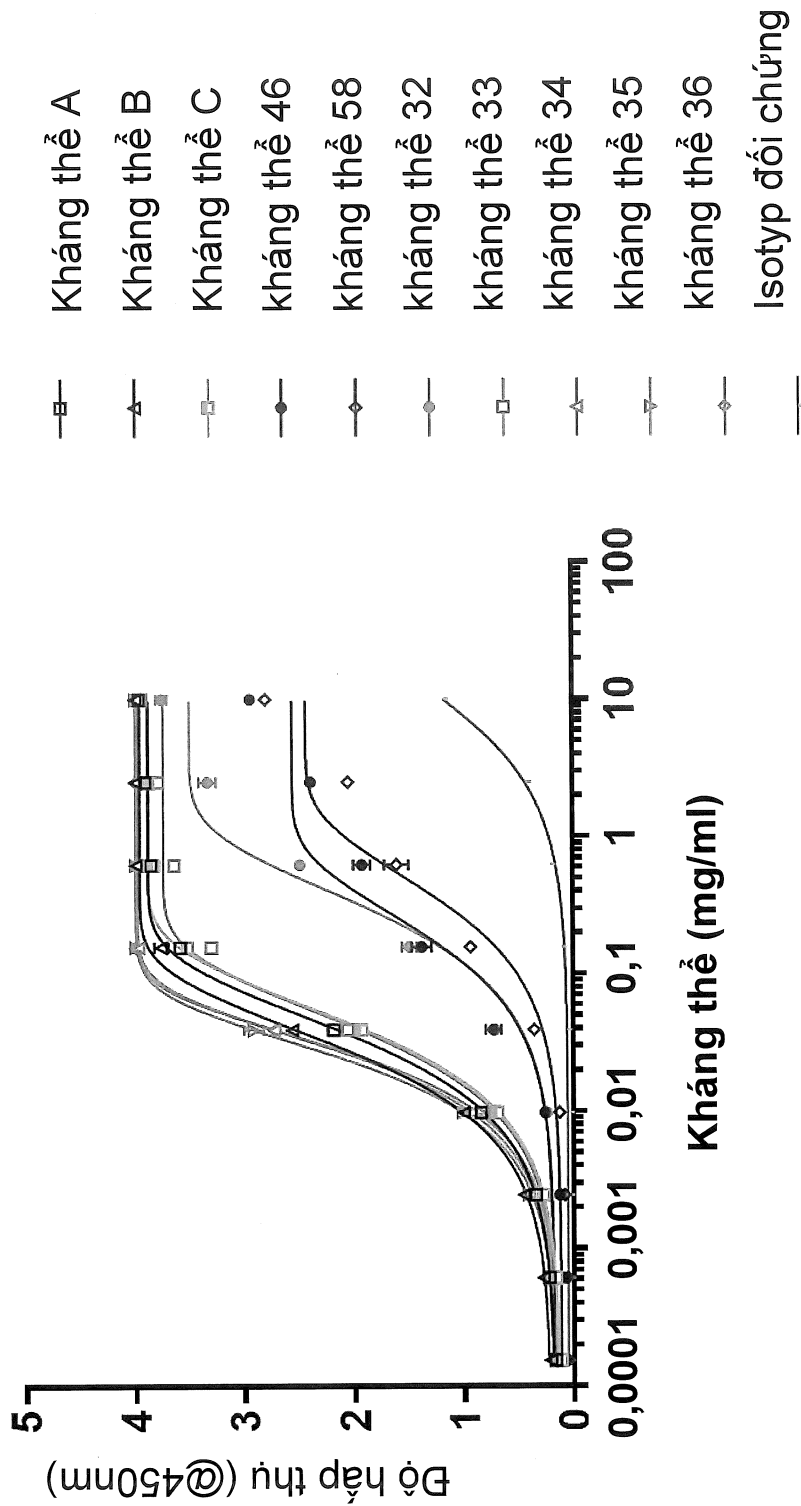


Fig. 18

28/28

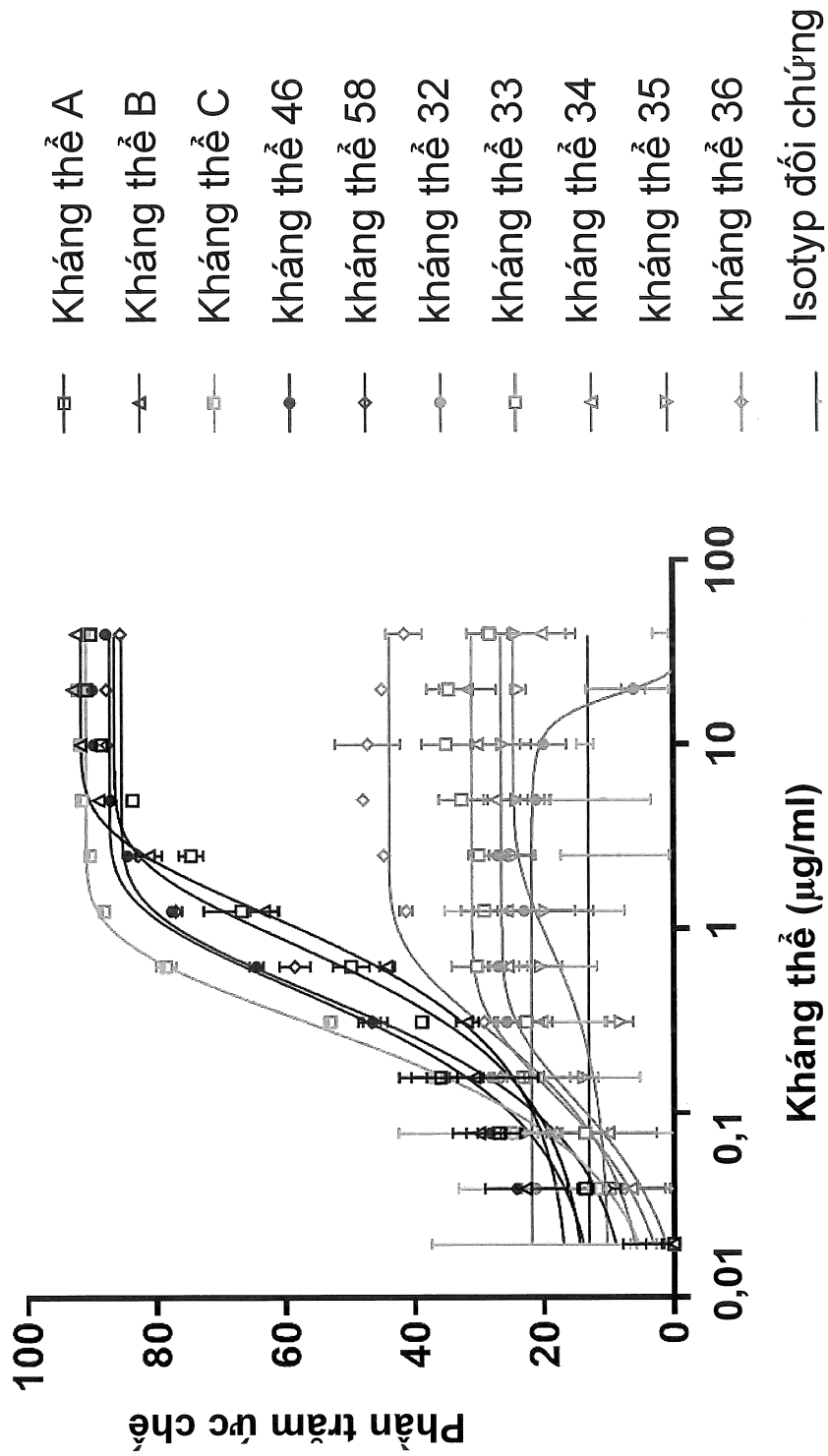


Fig. 19