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

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

(11) **1-0048600**

(51)[2006.01] **A61K 47/48**

(13) **B**

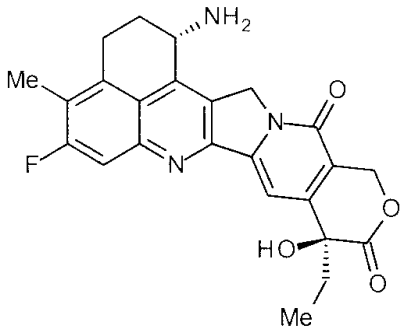
(21) 1-2020-06822
(22) 10/04/2015
(62) 1-2016-03556
(86) PCT/JP2015/002020 10/04/2015
(87) WO2015/155998 15/10/2015
(30) 2014-081454 10/04/2014 JP
(45) 25/07/2025 448
(43) 25/01/2021 394A
(73) 1. DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 1038426, Japan
2. Daiichi Sankyo Europe GMBH (DE)
Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Germany
(72) HETTMANN, Thore (DE); ABRAHAM, Reimar (DE); BLUM, Sabine (DE); UENO, Suguru (JP).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT THỂ LIÊN HỢP KHÁNG THỂ KHÁNG HER3-DƯỢC CHẤT

(21) 1-2020-06822

(57) Sáng chế đề xuất thể liên hợp kháng thể-dược chất trong đó hợp chất kháng khối u có công thức dưới đây được liên hợp với kháng thể kháng HER3 qua thành phần liên kết có cấu trúc biểu thị bằng công thức: $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ hoặc $-L^1-L^2-L^P-$ (kháng thể kháng HER3 được nối với đầu tận cùng của L^1, hợp chất kháng khối u được nối với nhóm cacbonyl của gốc $-(CH_2)n^2-C(=O)-$ hoặc đầu tận cùng C của L^P, với nguyên tử nitơ của nhóm amin ở vị trí 1 là vị trí nối), và phương pháp sản xuất thể liên hợp kháng thể-dược chất này.

(Công thức 1)



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

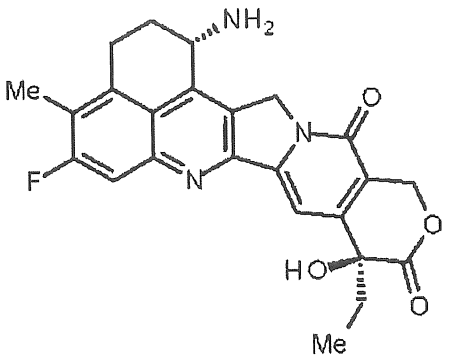
Sáng chế đề cập đến thể liên hợp kháng thể-dược chất bao gồm kháng thể kháng HER3 được liên hợp với dược chất kháng khối u thông qua nhóm cấu trúc liên kết, thể liên hợp này hữu ích làm thuốc kháng khối u.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (ADC) bao gồm dược chất có tính gây độc tế bào được liên hợp với kháng thể liên kết kháng nguyên được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào ung thư và có khả năng xâm nhập tế bào (kháng thể liên kết kháng nguyên này cũng có khả năng xâm nhập tế bào), có thể phân phối dược chất này một cách chọn lọc đến các tế bào ung thư và do đó được mong đợi là tích luỹ dược chất này ở các tế bào ung thư và tiêu diệt các tế bào ung thư này (tham khảo tài liệu từ 1 đến 3). Dưới dạng ADC, Mylotarg (nhãn hiệu đã được đăng ký; Gemtuzumab ozogamicin) trong đó calicheamicin được liên hợp với kháng thể kháng CD33, đã được cấp phép lưu hành dưới dạng chất trị liệu cho bệnh bạnh cầu tuỷ cấp. Ngoài ra, Adcetris (nhãn hiệu đã được đăng ký; Brentuximab vedotin), trong đó auristatin E được liên hợp với kháng thể kháng CD30, gần đây cũng đã được cấp phép lưu hành dưới dạng chất trị liệu cho u lympho Hodgkin và u lympho tế bào lớn tự ghép (tham khảo tài liệu 4). Cho đến nay, các dược chất có trong ADC mà đã được cấp phép lưu hành đều nhằm đích ADN hoặc tubulin.

Làm các hợp chất phân tử lượng thấp, kháng khối u, các dẫn xuất camptothexin ức chế topoisomeraza I để thể hiện tác dụng kháng khối u là đã được biết. Trong số các hợp chất này, hợp chất kháng khối u có công thức dưới đây (exatecan, tên hoá học: (1S,9S)-1-amino-9-etyl-5-flo-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-metyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-10,13(9H,15H)-dion) là dẫn xuất tan trong nước của camptothexin (tài liệu sáng chế 1 và 2).

(Công thức 1)



Khác với irinotecan hiện đang được sử dụng trong các thiết lập lâm sàng, hợp chất này không cần phải hoạt hoá bằng enzym để có tác dụng kháng khối u. Hơn nữa, so với SN-38 là thành phần có dược tính chính của irinotecan và topotecan cũng được sử dụng trong các thiết lập lâm sàng, hợp chất này có hoạt tính ức chế topoisomeraza I cao hơn và có hoạt tính tiêu diệt tế bào *in vitro* cao hơn đối với nhiều loại tế bào ung thư. Cụ thể là, hợp chất này thể hiện tác dụng kháng lại các tế bào ung thư mà có tính kháng đối với SN-38 hoặc các hợp chất tương tự do sự biểu hiện của P-glycoprotein. Ngoài ra, trên mô hình chuột được cấy dưới da khối u của người, hợp chất này thể hiện tác dụng kháng khối u mạnh, và do đó được đưa vào các nghiên cứu lâm sàng, nhưng chưa được đưa ra thị trường (tham khảo tài liệu từ 5 đến 10). Hiện vẫn chưa rõ là exatecan có tác dụng hiệu quả dưới dạng ADC hay không.

DE-310 là một phức chất, trong đó exatecan được liên hợp với polyme của rượu đa chức carboxymetyldextran dễ bị vi sinh vật phân huỷ qua vùng đệm peptit GGFG (tài liệu sáng chế 3). Bằng cách tạo ra exatecan ở dạng tiền dược chất polyme, có thể giữ lại tính chất lưu lại trong máu ở mức độ cao và cũng làm tăng một cách thụ động khả năng thấm qua cao vào vùng khối u bằng cách tận dụng tính thấm gia tăng của các mạch máu mới tạo thành của khối u và tính chất lưu giữ ở các mô khối u. Đối với DE-310, vùng đệm peptit được phân cắt bởi enzym để giải phóng liên tục exatecan dưới dạng thành phần hoạt tính chính và exatecan có glyxin liên kết với nhóm amin, và do đó, các tính chất dược động học được cải thiện. Theo nhiều mô hình đánh giá khối u khác nhau trong các nghiên cứu phi lâm sàng, đã nhận thấy là việc sử dụng DE-310 sẽ thu được hiệu quả cao hơn với so với khi sử dụng một mình exatecan ngay cả khi tổng lượng exatecan có trong đó thấp hơn so với trường hợp sử dụng một mình exatecan.

Nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện đối với DE-310, và các trường hợp có hiệu quả đã được xác nhận. Cũng có báo cáo gợi ý rằng thành phần hoạt tính chính tích tụ ở khối u nhiều hơn ở các mô bình thường. Tuy nhiên, cũng có báo cáo chỉ ra rằng sự tích tụ DE-310 và thành phần hoạt tính chính ở khối u không khác biệt nhiều so với sự tích tụ ở các mô bình thường, và do đó không quan sát thấy có sự nhằm đích thụ động ở người (tham khảo tài liệu từ 11 đến 14). Do đó, DE-310 không được đưa ra thị trường, và vẫn chưa rõ liệu exatecan có tác dụng hữu hiệu làm thuốc định hướng để nhằm đích như vậy hay không.

Dưới dạng hợp chất liên quan đến DE-310, đã biết một phức hợp trong đó gốc cấu trúc được biểu diễn bởi công thức -NH-$(CH_2)_4$-C(=O)- được chèn vào giữa vùng đệm -GGFG- và exatecan để tạo thành -GGFG-NH-$(CH_2)_4$-C(=O)- được sử dụng làm cấu trúc đệm (tài liệu sáng chế 4). Tuy nhiên, tác dụng kháng khối u của phức hợp này hiện hoàn toàn chưa rõ.

Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì 3 ở người (còn gọi là HER3 và ErbB3) là thụ thể protein tyrosin kinaza và thuộc phân họ thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor receptor - EGFR) của thụ thể protein tyrosin kinaza, phân họ này còn bao gồm HER1 (còn gọi là EGFR), HER2, và HER4 (tham khảo tài liệu từ 15 đến 17). Đối với thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì đầu tiên, thụ thể xuyên màng HER3 gồm có miền liên kết phối tử ngoại bào (extracellular ligand-binding domain - ECD), miền đime hoá trong ECD, miền xuyên màng, và miền phosphoryl hoá ở đầu tận cùng carboxyl. HER1, HER2, và HER4 ngoài các miền nêu trên còn mang miền protein tyrosin kinaza (TKD) nội bào, trong khi đó HER3 thiếu miền này và do đó không thể tự phosphoryl hoá.

Phối tử Heregulin (HRG) liên kết với miền ngoại bào của HER3 và hoạt hoá con đường dẫn truyền tín hiệu được điều biến bởi thụ thể bằng cách thúc đẩy quá trình đime hoá với các thành viên khác của họ thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì của người (HER) và chuyển phosphoryl miền nội bào của nó. Sự tạo thành đime của HER3 với các thành viên khác của họ HER mở rộng khả năng dẫn truyền tín hiệu của HER3 và đóng vai trò làm phương tiện không chỉ để đa dạng hoá tín hiệu mà còn để khuếch đại tín hiệu. Ví dụ, heterođime HER2/HER3 gây cảm ứng một trong số các tín hiệu phân bào quan trọng

nhất trong số các thành viên của họ HER. HER3 được biểu hiện quá mức ở một vài loại bệnh ung thư, như ung thư vú, ung thư dạ dày-ruột, và ung thư tuỵ. Điều thú vị là, đã chứng minh được rằng sự biểu hiện của HER2/HER3 có mối liên hệ với sự tiến triển từ giai đoạn không xâm lấn thành giai đoạn xâm lấn (tham khảo tài liệu từ 18 đến 20). Do đó, mong muốn có các tác nhân can thiệp vào quá trình dẫn truyền tín hiệu được điều biến bởi HER3. Các kháng thể kháng HER3 và các thể liên hợp miễn dịch của chúng đã được báo cáo lần lượt trong, ví dụ tài liệu sáng chế từ 5 đến 10.

Tài liệu tham khảo

Tài liệu sáng chế:

Tài liệu sáng chế 1: JP 5-59061

Tài liệu sáng chế 2: JP 8-337584

Tài liệu sáng chế 3: WO 1997/46260

Tài liệu sáng chế 4: WO 2000/25825

Tài liệu sáng chế 5: US 5968511

Tài liệu sáng chế 6: US 5480968

Tài liệu sáng chế 7: WO 2003/013602

Tài liệu sáng chế 8: WO 2007/077028

Tài liệu sáng chế 9: WO 2008/100624

Tài liệu sáng chế 10: WO 2012/019024

Tài liệu khác:

Tài liệu 1: Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.

Tài liệu 2: Alley, S. C, et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.

Tài liệu 3: Damle N.K., Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452.

Tài liệu 4: Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.

Tài liệu 5: Kumazawa, E., Tohgo, A., Exp. Opin. Invest. Drugs (1998) 7, 625-632.

Tài liệu 6: Mitsui, I., et al., Jpn J. Cancer Res. (1995) 86, 776-786.

Tài liệu 7: Takiguchi, S., et al., Jpn J. Cancer Res. (1997) 88, 760-769.

Tài liệu 8: Joto N. et al., Int J Cancer (1997) 72, 680-686.

Tài liệu 9: Kumazawa, E. et al., Cancer Chemother. Pharmacol. (1998) 42, 210-220.

Tài liệu 10: De Jager, R., et al., Ann N Y Acad Sci (2000) 922, 260-273.

Tài liệu 11: Inoue K. et al., Polymer Drugs in the Clinical Stage được biên soạn bởi Maeda et al., (2003) 145-153.

Tài liệu 12: Kumazawa, E. et al., Cancer Sci (2004) 95, 168-175.

Tài liệu 13: Soepenberg, O. et al., Clinical Cancer Research, (2005) 11, 703-711.

Tài liệu 14: Wente M. N. et al., Investigational New Drugs (2005) 23, 339-347.

Tài liệu 15: Plowman, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1990) 87, 4905-4909.

Tài liệu 16: Kraus et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1989) 86, 9193-9197.

Tài liệu 17: Kraus et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1993) 90, 2900-2094.

Tài liệu 18: Alimandi, et al., Oncogene (1995) 10, 1813-1821.

Tài liệu 19: DeFazio, et al., Int. J. Cancer (2000) 87, 487-498.

Tài liệu 20: Nadiu, et al., Br. J. Cancer (1998) 78, 1385-1390.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Liên quan đến việc điều trị khối u sử dụng kháng thể, có thể quan sát thấy tác dụng kháng khối u không đầy đủ ngay cả khi kháng thể nhận biết kháng nguyên và liên kết với các tế bào khối u, và do đó đôi khi cần có kháng thể kháng khối u hiệu quả hơn. Ngoài ra, nhiều hợp chất kháng khối u phân tử lượng thấp có vấn đề về tính an toàn như có tác dụng phụ và độc tính cho dù các hợp chất này có tác dụng kháng khối u vượt trội. Do đó, vẫn có mục tiêu cần đạt được tác dụng trị liệu ưu việt bằng cách tăng cường hơn nữa tính an toàn. Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất thuốc kháng khối u có tác dụng trị liệu vượt trội, ở cả tác dụng kháng khối u lẫn khía cạnh an toàn.

Giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế cho rằng, do kháng thể kháng HER3 là kháng thể có khả năng nhằm đích các tế bào khối u, nghĩa là, nó là kháng thể có tính chất nhận biết các tế bào khối u, tính chất liên kết với các tế bào khối u, tính chất xâm nhập vào các tế bào khối u, hoạt tính tiêu diệt tế bào đối với các tế bào khối u, hoặc tính chất tương tự, nên khi exatecan dưới dạng hợp chất kháng khối u được chuyển hoá thành thể liên hợp kháng thể-dược chất bằng cách liên hợp với kháng thể này qua nhóm cấu trúc liên kết, thì hợp chất kháng khối u này có thể được phân phối một cách chắc chắn hơn đến các tế bào

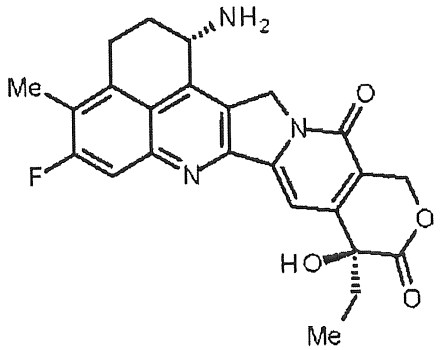
khối u để thể hiện đặc hiệu tác dụng kháng khối u của hợp chất ở các tế bào khối u, và do đó tác dụng kháng khối u có thể chắc chắn được tạo ra và hy vọng thu được tác dụng tiêu diệt tế bào tăng cường của kháng thể kháng HER3, và liều dùng của hợp chất kháng khối u có thể giảm so với trường hợp sử dụng một mình hợp chất, và do đó ảnh hưởng của hợp chất kháng khối u đến các tế bào bình thường có thể giảm bớt sao cho có thể đạt được tính an toàn cao hơn.

Về khía cạnh này, các tác giả sáng chế đã tạo ra thành phần liên kết có cấu trúc đặc trưng và thành công trong việc thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất, trong đó kháng thể kháng HER3 và exatecan được liên hợp với nhau thông qua thành phần liên kết này, và khẳng định được tác dụng kháng khối u vượt trội của thể liên hợp này để từ đó hoàn thành sáng chế.

Cụ thể là, sáng chế đề cập đến các đối tượng dưới đây.

(1) Thể liên hợp kháng thể-dược chất, trong đó hợp chất kháng khối u được biểu thị bằng công thức dưới đây:

(Công thức 2)



được liên hợp với kháng thể kháng HER3 bằng liên kết thioete mà được tạo thành ở nhóm liên kết disulfua có mặt ở phần bản lề của kháng thể kháng HER3 qua thành phần liên kết có cấu trúc được biểu thị bằng công thức dưới đây:

$-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ hoặc $-L^1-L^2-L^P-$.

Ở đây, kháng thể kháng HER3 được nối với đầu tận cùng cùng của L^1, hợp chất kháng khối u được nối với nhóm cacbonyl của gốc $-(CH_2)n^2-C(=O)-$ hoặc đầu tận cùng cùng C của L^P, với nguyên tử nitơ của nhóm amino ở vị trí 1 là vị trí nối.

Trong công thức này, n^1 là số nguyên từ 0 đến 6,

n^2 là số nguyên từ 0 đến 5,

L^1 là-(suxinimit-3-yl-N)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-,

trong đó n^3 là số nguyên từ 2 đến 8,

L^2 là -NH-$(CH_2CH_2$-O$)n^4$-CH_2CH_2-C(=O)- hoặc liên kết đơn,

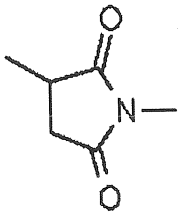
trong đó n^4 là số nguyên từ 1 đến 6,

L^P là gốc peptit chứa từ 2 đến 7 axit amin,

L^a là -O- hoặc liên kết đơn,

-(suxinimit-3-yl-N)- có cấu trúc được biểu thị bằng công thức dưới đây:

(Công thức 3)



được nối với kháng thể kháng HER3 ở vị trí 3 của nó và được nối trên nguyên tử nitơ ở vị trí 1 với nhóm metylen trong cấu trúc liên kết có chứa cấu trúc này.

Sáng chế còn đề cập đến một trong các đối tượng dưới đây.

(2) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (1), trong đó gốc peptit của L^P là gốc peptit bao gồm axit amin được chọn từ phenylalanin, glyxin, valin, lysin, xitrulin, serin, axit glutamic, và axit aspartic.

(3) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (1) hoặc mục (2), trong đó L^P là gốc peptit được chọn từ nhóm dưới đây:

-GGF-,

-DGGF-,

-(D-)D-GGF-,

-EGGF-,

-GGFG-,

-SGGF-,

-KGGF-,

-DGGFG-,

-GGFGG-,

-DDGGFG-,

-KDGGFG-, và

-GGFGGGF-;

(trong đó, "(D-)D" là axit D-aspartic).

(4) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (1) hoặc mục (2), trong đó L^P là gốc peptit chứa 4 hoặc 5 axit amin.

(5) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4), trong đó L^P là -GGFG- hoặc -DGGFG-.

(6) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4), trong đó L^P là -GGFG-.

(7) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (6), trong đó n^3 là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 5 và L^2 là liên kết đơn.

(8) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (7), trong đó thành phần liên kết là $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$.

(9) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (8), trong đó n^3 là số nguyên từ 2 đến 5, L^2 là $-NH-(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)-$, và n^4 là 2 hoặc 4.

(10) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (8) hoặc mục (9), trong đó $-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ là cấu trúc một phần có độ dài mạch gồm từ 4 đến 7 nguyên tử.

(11) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (8) hoặc mục (9), trong đó $-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ là cấu trúc một phần có độ dài mạch gồm 5 hoặc 6 nguyên tử.

(12) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (10) hoặc (11), trong đó $-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ là:

$-NH-CH_2CH_2-C(=O)-$,

$-NH-CH_2CH_2CH_2-C(=O)-$,

-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-, hoặc

-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-.

(13) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (12), trong đó -NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)- là cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc dưới đây:

-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-, hoặc

-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-.

(14) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (5), trong đó thành phần liên kết là -L^1-L^2-L^P-.

(15) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (14), trong đó L^P là -DGGFG-.

(16) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (15), trong đó n^3 là số nguyên từ 2 đến 5 và L^2 là liên kết đơn.

(17) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (1), trong đó nhóm cấu trúc dược chất-thành phần liên kết mà trong đó dược chất được liên kết với -L^1-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)- hoặc -L^1-L^2-L^P- là một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết được chọn từ nhóm dưới đây:

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

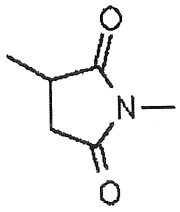
-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Trong các cấu trúc trên, -(suxinimit-3-yl-N)- có cấu trúc được biểu thị bằng công thức dưới đây:

(Công thức 4)

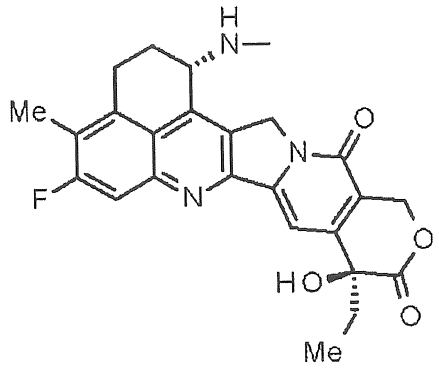


được nối với kháng thể kháng HER3 ở vị trí 3 và được nối với nhóm metylen trong cấu trúc thành phần liên kết có chứa nó trên nguyên tử nitơ ở vị trí 1,

-(NH-DX) là nhóm có công thức dưới đây, trong đó nguyên tử nitơ của nhóm amin ở vị

trí 1 là vị trí nối,

(Công thức 5)



-GGFG- là gốc tetrapeptit của -Gly-Gly-Phe-Gly- và -DGGFG- là gốc pentapeptit của -Asp-Gly-Gly-Phe-Gly-.

(18) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (1), trong đó nhóm cấu trúc dược chất-thành phần liên kết có dược chất được liên kết với $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ là một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết được chọn từ nhóm dưới đây:

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

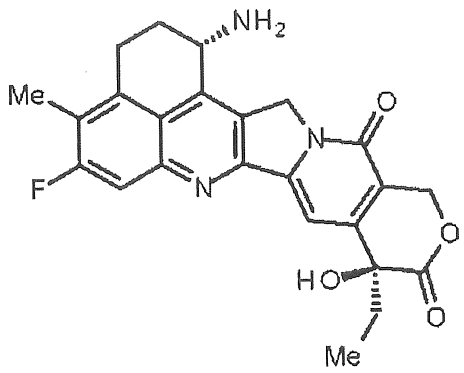
-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Ở đây, -(suxinimit-3-yl-N)-, -(NH-DX), -GGFG-, và -DGGFG- là như được mô tả ở trên.

(19) Thể liên hợp kháng thể-dược chất chứa hợp chất kháng khối u được biểu thị bởi công thức dưới đây:

(Công thức 6)



được liên hợp với kháng thể kháng HER3 bằng liên kết thioete mà được tạo thành ở nhóm liên kết disulfua có mặt ở phần bản lề của kháng thể kháng HER3 qua thành phần liên kết có cấu trúc được biểu thị bằng công thức dưới đây:

$-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$.

Ở đây, kháng thể kháng HER3 được nối với đầu tận cùng của L^1 và hợp chất kháng khối u được nối với nhóm cacbonyl của gốc $-(CH_2)n^2-C(=O)-$.

Trong công thức này, n^1 là số nguyên từ 0 đến 6,

n^2 là số nguyên từ 0 đến 5,

L^1 là-(suxinimit-3-yl-N)-$(CH_2)n^3-C(=O)-$,

trong đó n^3 là số nguyên từ 2 đến 8,

L^2 là-NH-$(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)-$ hoặc liên kết đơn,

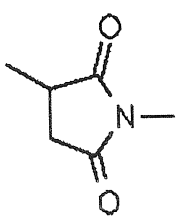
trong đó n^4 là số nguyên từ 1 đến 6,

L^P là gốc tetrapeptit -GGFG-,

L^a là -O- hoặc liên kết đơn,

-(suxinimit-3-yl-N)- có cấu trúc biểu thị bằng công thức dưới đây:

(Công thức 7)



được nối với kháng thể kháng HER3 ở vị trí 3 của nó và liên kết trên nguyên tử nitơ ở vị trí 1 với nhóm metylen trong cấu trúc thành phần liên kết có chứa cấu trúc này.

(20) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (19), trong đó n^1 bằng 3, n^2 bằng 0, n^3 bằng 2, L^2 là -NH-$(CH_2CH_2-O)n^4$-CH_2CH_2-C(=O)-, n^4 bằng 2, và L^a là liên kết đơn, hoặc

n^1 bằng 1, n^2 bằng 1, n^3 bằng 5, L^2 là liên kết đơn, và L^a là -O-, hoặc

n^1 bằng 2, n^2 bằng 1, n^3 bằng 5, L^2 là liên kết đơn, và L^a bằng -O-.

(21) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (19) hoặc (20), trong đó n^3 bằng 2 hoặc 5 và L^2 là liên kết đơn.

(22) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (19) hoặc (20), trong đó n^3 bằng 2 hoặc 5, L^2 là -NH-$(CH_2CH_2-O)n^4$-CH_2CH_2-C(=O)-, và n^4 bằng 2 hoặc 4.

(23) Thể liên hợp kháng thể-dược chất được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ (19) đến (22), trong đó -NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)- là:

-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-, hoặc

-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-.

(24) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (19) đến (23), trong đó nhóm cấu trúc dược chất-thành phần liên kết có dược chất được liên kết với -L^1-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)- là một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết được chọn từ nhóm dưới đây:

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

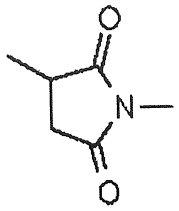
-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX);

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

Trong các cấu trúc trên, -(suxinimit-3-yl-N)- có cấu trúc được biểu thị bằng công thức dưới đây:

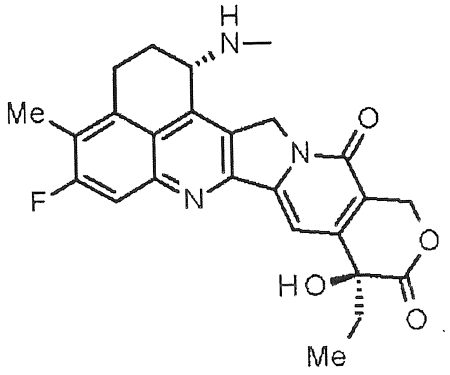
(Công thức 8)



được nối với kháng thể kháng HER3 ở vị trí 3 của nó và được nối trên nguyên tử nitơ ở vị trí 1 với nhóm metylen trong cấu trúc thành phần liên kết có chứa cấu trúc này.

-(NH-DX) là nhóm được biểu thị bởi công thức dưới đây, trong đó nguyên tử nitơ của nhóm amin ở vị trí 1 là vị trí nối:

(Công thức 9)



-GGFG- là gốc tetrapeptit -Gly-Gly-Phe-Gly-.

(25) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (19) đến (23), trong đó nhóm cấu trúc dược chất-thành phần liên kết có dược chất được nối với $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ là một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết được chọn từ nhóm dưới đây:

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX).

Trong các cấu trúc trên, -(suxinimit-3-yl-N)-, -(NH-DX), và -GGFG- là như được xác định ở trên.

(26) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (25), trong đó số lượng đơn vị trung bình của một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết đã chọn được liên hợp với mỗi kháng thể nằm trong khoảng từ 1 đến 10.

(27) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (25), trong đó số lượng đơn vị trung bình của một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết đã chọn được liên hợp với mỗi kháng thể nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

(28) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (25), trong đó số lượng đơn vị trung bình của một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết đã chọn được liên hợp với mỗi kháng thể là nằm trong khoảng từ 3 đến 8.

(29) Thuốc chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (28), muối của nó hoặc hydrat của nó.

(30) Thuốc kháng khối u và/hoặc thuốc chống ung thư chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (28), muối của nó hoặc hydrat của nó.

(31) Thuốc kháng khối u và/hoặc thuốc chống ung thư theo mục (30), thuốc này được sử dụng cho bệnh ung thư phổi, ung thư thận, ung thư biểu mô niệu quản, ung thư

đại trực tràng, ung thư tiền liệt tuyến, u nguyên bào xốp đa dạng, ung thư buồng trứng, ung thư tuỵ, ung thư vú, u melanin, ung thư gan, ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, khối u mô đệm dạ dày-ruột, ung thư cổ tử cung, ung thư đầu và cổ, ung thư thực quản, ung thư u biểu bì, ung thư màng bụng, u nguyên bào xốp đa dạng ở người trưởng thành, ung thư gan, caxinom tế bào gan, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư ruột kết và trực tràng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tử cung, ung thư tuyến nước bọt, ung thư thận, ung thư âm hộ, ung thư tuyến giáp, caxinom gan, caxinom hậu môn, hoặc ung thư dương vật.

(32) Dược phẩm chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (28), muối của nó hoặc hydrat của nó làm thành phần hoạt tính, và thành phần bào chế dược dụng.

(33) Dược phẩm theo mục (32), dược phẩm này được sử dụng cho bệnh ung thư phổi, ung thư thận, ung thư biểu mô niệu quản, ung thư đại trực tràng, ung thư tiền liệt tuyến, u nguyên bào xốp đa dạng, ung thư buồng trứng, ung thư tuỵ, ung thư vú, u melanin, ung thư gan, ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, khối u mô đệm dạ dày-ruột, ung thư cổ tử cung, ung thư đầu và cổ, ung thư thực quản, ung thư u biểu bì, ung thư màng bụng, u nguyên bào xốp đa dạng ở người trưởng thành, ung thư gan, caxinom tế bào gan, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư ruột kết và trực tràng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tử cung, ung thư tuyến nước bọt, ung thư thận, ung thư âm hộ, ung thư tuyến giáp, caxinom gan, caxinom hậu môn, hoặc ung thư dương vật.

(34) Phương pháp điều trị khối u và/hoặc bệnh ung thư bao gồm bước sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (28), muối của nó hoặc hydrat của nó.

(35) Thuốc theo mục (29), thuốc kháng khối u và/hoặc thuốc chống ung thư theo mục (30) hoặc (31), dược phẩm theo mục (32) hoặc (33), hoặc phương pháp điều trị theo mục (34), được sử dụng kết hợp với thuốc khác.

(36) Dược phẩm theo mục (32) hoặc (33), còn chứa thuốc khác làm thành phần hoạt tính.

(35) Phương pháp sản xuất thể liên hợp kháng thể-dược chất bao gồm bước cho

hợp chất được biểu thị bởi công thức dưới đây:

(maleimit-N-yl)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-(NH-DX) hoặc

(maleimit-N-yl)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-L^2-L^P-(NH-DX)

phản ứng với kháng thể kháng HER3 hoặc dẫn xuất có tính phản ứng của nó và cho gốc dược chất-thành phần liên kết liên hợp với kháng thể này bằng phương pháp tạo thành liên kết thioete ở nhóm liên kết disulfua có mặt ở phần bản lề của kháng thể này.

Trong công thức này, n^3 là số nguyên từ 2 đến 8,

L^2 là-NH-$(CH_2CH_2-O)n^4$-CH_2CH_2-C(=O)- hoặc liên kết đơn trong đó n^4 là số nguyên từ 1 đến 6,

L^P là gốc peptit gồm từ 2 đến 7 axit amin được chọn từ phenylalanin, glyxin, valin, lysin, xitrulin, serin, axit glutamic, và axit aspartic,

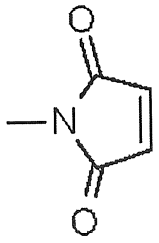
n^1 là số nguyên từ 0 đến 6,

n^2 là số nguyên từ 0 đến 5,

L^a là -O- hoặc liên kết đơn,

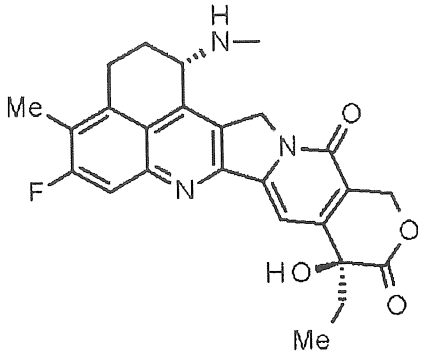
(maleimit-N-yl)- là nhóm được biểu thị bằng công thức dưới đây và có nguyên tử nitơ là vị trí nối.

(Công thức 10)



-(NH-DX) là nhóm được biểu thị bằng công thức dưới đây, trong đó nguyên tử nitơ của nhóm amin ở vị trí 1 là vị trí nối:

(Công thức 11)



(36) Phương pháp sản xuất theo mục (35), trong đó phương pháp để liên hợp gốc dược chất-thành phần liên kết với kháng thể kháng HER3 là phương pháp khử kháng thể này để chuyển hoá thành dẫn xuất có tính phản ứng.

(37) Phương pháp sản xuất theo mục (35) hoặc (36), trong đó số lượng đơn vị trung bình của một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết đã chọn được liên hợp với mỗi kháng thể nằm trong khoảng từ 1 đến 10.

(38) Phương pháp sản xuất theo mục (35) hoặc (36), trong đó số lượng đơn vị trung bình của một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết đã chọn được liên hợp với mỗi kháng thể nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

(39) Phương pháp sản xuất theo mục (35) hoặc (36), trong đó số lượng đơn vị trung bình của một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết đã chọn được liên hợp với mỗi kháng thể nằm trong khoảng từ 3 đến 8.

(40) Thể liên hợp kháng thể-dược chất thu được bằng phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (35) đến (39).

(41) Thể liên hợp kháng thể-dược chất thu được bằng cách tạo thành liên kết thioete ở vị trí liên kết đisulfua có mặt ở phần bản lề của kháng thể kháng HER3, trong đó kháng thể kháng HER3 được xử lý trong điều kiện khử và sau đó được cho phản ứng với hợp chất được chọn từ nhóm hợp chất được trình bày dưới đây:

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-

DX),
(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX), (maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-

(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

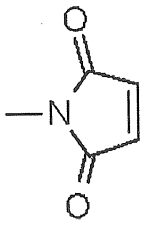
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX), hoặc

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Trong các hợp chất trên, (maleimit-N-yl)- là nhóm được biểu thị bằng công thức dưới đây:

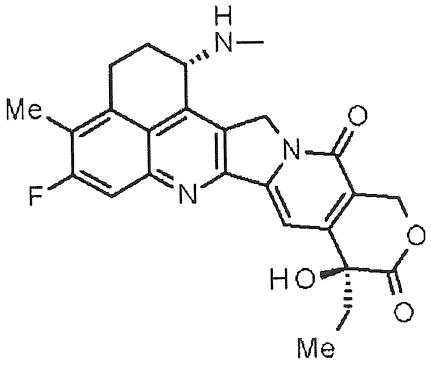
(Công thức 12)



có nguyên tử nitơ là vị trí nối.

-(NH-DX) là nhóm được biểu thị bằng công thức dưới đây, nguyên tử nitơ của nhóm amin ở vị trí 1 là vị trí nối.

(Công thức 13)



-GGFG- là gốc tetrapeptit -Gly-Gly-Phe-Gly- và -DGGFG- là gốc pentapeptit -Asp-Gly-Gly-Phe-Gly-.

(42) Thể liên hợp kháng thể-dược chất thu được bằng cách tạo thành liên kết thioete ở vị trí liên kết đisulfua có mặt ở phần bản lề của kháng thể kháng HER3, và đặc trưng ở chỗ xử lý kháng thể kháng HER3 ở điều kiện khử và sau đó cho phản ứng với hợp chất được chọn từ nhóm hợp chất được trình bày dưới đây:

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX), hoặc

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX).

Trong các hợp chất trên, (maleimit-N-yl)-, -(NH-DX), và -GGFG- là như được xác định ở trên.

(43) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (41) hoặc (42), trong đó số lượng được liên hợp trung bình của một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết đã chọn với mỗi kháng thể nằm trong khoảng từ 1 đến 10.

(44) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (41) hoặc (42), trong đó số lượng được liên hợp trung bình của một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết đã chọn với mỗi kháng thể nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

(45) Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục (41) hoặc (42), trong đó số lượng được liên hợp trung bình của một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết đã chọn với mỗi kháng thể nằm trong khoảng từ 3 đến 8.

(46) Thuốc chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (40) đến (45), muối của nó hoặc hydrat của nó.

(47) Thuốc kháng khối u và/hoặc thuốc chống ung thư chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (40) đến (45), muối của nó hoặc hydrat của nó.

(48) Thuốc kháng khối u và/hoặc thuốc chống ung thư theo mục (47), thuốc này được sử dụng cho bệnh ung thư phổi, ung thư thận, ung thư biểu mô niệu quản, ung thư đại trực tràng, ung thư tiền liệt tuyến, u nguyên bào xốp đa dạng, ung thư buồng trứng, ung thư tuỵ, ung thư vú, u melanin, ung thư gan, ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, khối u mô đệm dạ dày-ruột, ung thư cổ tử cung, ung thư đầu và cổ, ung thư thực quản, ung thư u biểu bì, ung thư màng bụng, u nguyên bào xốp đa dạng ở người trưởng thành, ung thư gan, caxinom tế bào gan, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư ruột kết

và trực tràng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tử cung, ung thư tuyến nước bọt, ung thư thận, ung thư âm hộ, ung thư tuyến giáp, caxinom gan, caxinom hậu môn, hoặc ung thư dương vật.

(49) Dược phẩm chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (40) đến (45), muối của nó hoặc hydrat của nó làm thành phần hoạt tính, và thành phần bào chế dược dụng.

(50) Dược phẩm theo mục (49), dược phẩm này được sử dụng cho bệnh ung thư phổi, ung thư thận, ung thư biểu mô niệu quản, ung thư đại trực tràng, ung thư tiền liệt tuyến, u nguyên bào xốp đa dạng, ung thư buồng trứng, ung thư tuỵ, ung thư vú, u melanin, ung thư gan, ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, khối u mô đệm dạ dày-ruột, ung thư cổ tử cung, ung thư đầu và cổ, ung thư thực quản, ung thư u biểu bì, ung thư màng bụng, u nguyên bào xốp đa dạng ở người trưởng thành, ung thư gan, caxinom tế bào gan, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư ruột kết và trực tràng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tử cung, ung thư tuyến nước bọt, ung thư thận, ung thư âm hộ, ung thư tuyến giáp, caxinom gan, caxinom hậu môn, hoặc ung thư dương vật.

(51) Phương pháp điều trị khối u và/hoặc bệnh ung thư bao gồm bước sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (40) đến (45), muối của nó hoặc hydrat của nó.

(52) Thuốc theo mục (46), thuốc kháng khối u và/hoặc thuốc chống ung thư theo mục (47) hoặc (48), dược phẩm theo mục (49) hoặc (50), hoặc phương pháp điều trị theo mục (51), được sử dụng kết hợp với thuốc khác.

(53) Dược phẩm theo mục (49) hoặc (50), còn chứa thuốc khác làm thành phần hoạt tính.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Với thể liên hợp kháng thể-dược chất kháng HER3 có hợp chất kháng khối u exatecan được liên hợp với cấu trúc đặc trưng qua thành phần liên kết, có thể đạt được tác dụng kháng khối u và tính an toàn vượt trội.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện trình tự axit amin đầy đủ chiều dài của chuỗi nặng của kháng thể U1-59 kháng HER3 của người (SEQ ID NO: 583).

FIG. 2 thể hiện trình tự axit amin đầy đủ chiều dài của chuỗi nhẹ của kháng thể U1-59 kháng HER3 của người (SEQ ID NO: 584).

FIG. 3 thể hiện cường độ huỳnh quang trung bình của HCC1569 được xử lý với các phần pha loãng theo bậc của U1-59 hoặc mỗi thể liên hợp kháng thể-dược chất. Các giá trị KD và Bmax được tính toán bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism.

FIG. 4. Các tế bào A549 được nuôi cấy trong 2 ngày với U1-59 hoặc các thể liên hợp kháng thể-dược chất khác nhau. Đánh giá HER3 hoặc HER3 được phosphoryl hoá bằng phương pháp thấm tách Western. pan-Actin được phát hiện làm mẫu đối chứng điện di.

FIG. 5 thể hiện giá trị trung bình của mức giảm biểu hiện HER3 trên bề mặt tế bào HCC1569 được xử lý bằng U1-59 hoặc mỗi thể liên hợp kháng thể-dược chất (37°C ("C" là "độ Celsius"), 1 giờ).

FIG. 6 thể hiện kết quả của thử nghiệm về khả năng ức chế tín hiệu phân bào hoặc tín hiệu sống sót bởi từng thể liên hợp kháng thể HER3-dược chất ở dòng ung thư vú của người (HCC1569). FIG. 6A thể hiện mức tăng trưởng tế bào hoặc khả năng sống sót thu được từ thể liên hợp kháng thể-dược chất với sự có mặt của FBS 10%. Các số liệu được biểu thị bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn của ba lần đo lặp lại. Trục tung chỉ giá trị độ phát quang cho thấy hoạt tính ATP của mỗi mẫu. Trục hoành chỉ nồng độ của từng thể liên hợp kháng thể-dược chất. FIG. 6B thể hiện tỷ lệ giảm độ phát quang do xử lý bằng thể liên hợp kháng thể-dược chất khi độ phát quang của nhóm không được xử lý được xác định bằng 100%.

FIG. 7 thể hiện kết quả của thử nghiệm về khả năng ức chế tín hiệu phân bào hoặc tín hiệu sống sót bởi từng thể liên hợp kháng thể HER3-dược chất ở dòng ung thư vú của người (MDA-MB 453). FIG. 7A thể hiện mức tăng trưởng tế bào hoặc khả năng sống sót thu được từ thể liên hợp kháng thể-dược chất với sự có mặt của FBS 10%. Trục tung chỉ giá trị độ phát quang cho thấy hoạt tính ATP của mỗi mẫu thử. Trục hoành thể hiện nồng độ của từng thể liên hợp kháng thể-dược chất. Các số liệu được biểu thị bằng

giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn của ba lần đo lặp lại. FIG. 7B thể hiện tỷ lệ giảm độ phát quang do xử lý bằng thể liên hợp kháng thể-dược chất khi độ phát quang của nhóm không được xử lý được xác định bằng 100%.

FIG. 8 thể hiện kết quả của thử nghiệm về khả năng ức chế tín hiệu phân bào hoặc sống sót bởi từng thể liên hợp kháng thể HER3-dược chất ở dòng u melanin của người (A375). FIG. 8A thể hiện mức tăng trưởng tế bào hoặc khả năng sống sót thu được từ thể liên hợp kháng thể-dược chất với sự có mặt của FBS 10%. Trục tung chỉ giá trị độ phát quang cho thấy hoạt tính ATP của mỗi mẫu thử. Trục hoành thể hiện nồng độ của từng thể liên hợp kháng thể-dược chất. Các số liệu được biểu thị bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn của ba lần đo lặp lại. FIG. 8B thể hiện tỷ lệ giảm độ phát quang do xử lý bằng thể liên hợp kháng thể-dược chất khi độ phát quang của nhóm không được xử lý được xác định là 100%.

FIG. 9 thể hiện kết quả của thử nghiệm về khả năng ức chế tín hiệu phân bào hoặc tín hiệu sống sót bởi từng thể liên hợp kháng thể HER3-dược chất ở dòng ung thư đại trực tràng của người (HT29). FIG. 9A thể hiện mức tăng trưởng tế bào hoặc khả năng sống sót thu được từ thể liên hợp kháng thể-dược chất với sự có mặt của FBS 10%. Trục tung chỉ độ phát quang cho thấy hoạt tính ATP của mỗi mẫu thử. Trục hoành chỉ nồng độ của từng thể liên hợp kháng thể-dược chất. Các số liệu được biểu thị bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn của ba lần đo lặp lại. FIG. 9B thể hiện tỷ lệ giảm độ phát quang do xử lý bằng thể liên hợp kháng thể-dược chất khi độ phát quang của nhóm không được xử lý được xác định là 100%.

FIG. 10 thể hiện kết quả của thử nghiệm về khả năng ức chế tín hiệu phân bào hoặc tín hiệu sống sót bởi từng thể liên hợp kháng thể HER3-dược chất ở dòng ung thư phổi của người (A549). FIG. 10A thể hiện mức tăng trưởng tế bào hoặc khả năng sống sót thu được từ thể liên hợp kháng thể-dược chất với sự có mặt của FBS 10%. Trục tung chỉ giá trị độ phát quang cho thấy hoạt tính ATP của mỗi mẫu thử. Trục hoành thể hiện nồng độ của từng thể liên hợp kháng thể-dược chất. Các số liệu được biểu thị bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn của ba lần đo lặp lại. FIG. 10B thể hiện tỷ lệ giảm độ phát quang do xử lý bằng thể liên hợp kháng thể-dược chất khi độ phát quang của nhóm

không được xử lý được xác định là 100%.

FIG. 11 thể hiện kết quả so sánh khả năng ức chế sự tăng trưởng tế bào hoặc khả năng sống sót giữa thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) và thể liên hợp kháng thể-dược chất (4). Biểu đồ bên trái thể hiện khả năng ức chế sự tăng trưởng tế bào hoặc khả năng sống sót thu được từ thể liên hợp kháng thể-dược chất với sự có mặt của FBS 10%. Trục tung thể hiện độ phát quang cho thấy hoạt tính ATP của mỗi mẫu thử. Trục hoành thể hiện nồng độ của từng thể liên hợp kháng thể-dược chất. Các số liệu được biểu thị bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn của ba lần đo lặp lại. Biểu đồ bên phải thể hiện kết quả so sánh mức giảm độ phát quang do xử lý bằng thể liên hợp kháng thể-dược chất giữa nhóm tải dược chất mức cao (high drug loading - HDL) và tải dược chất mức trung bình (middle drug loading - MDL) khi độ phát quang của nhóm không được xử lý được xác định là 100%.

FIG. 12 thể hiện kết quả so sánh tỷ lệ ức chế sự tăng trưởng tế bào hoặc khả năng sống sót giữa thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) và thể liên hợp kháng thể-dược chất (11). Biểu đồ bên trái thể hiện khả năng ức chế sự tăng trưởng tế bào hoặc khả năng sống sót thu được từ thể liên hợp kháng thể-dược chất với sự có mặt của FBS 10%. Trục tung thể hiện độ phát quang cho thấy hoạt tính ATP của mỗi mẫu thử. Trục hoành thể hiện nồng độ của từng thể liên hợp kháng thể-dược chất. Các số liệu được biểu thị bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn của ba lần đo lặp lại. Biểu đồ bên phải thể hiện kết quả so sánh mức giảm độ phát quang do xử lý bằng thể liên hợp kháng thể-dược chất giữa nhóm tải dược chất mức cao (HDL) và tải dược chất mức trung bình (MDL) khi độ phát quang của nhóm không được xử lý được xác định là 100%.

FIG. 13 thể hiện kết quả so sánh tỷ lệ ức chế sự tăng trưởng tế bào hoặc khả năng sống sót giữa thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) và thể liên hợp kháng thể-dược chất (14). Biểu đồ bên trái thể hiện khả năng ức chế sự tăng trưởng tế bào hoặc khả năng sống sót thu được từ thể liên hợp kháng thể-dược chất với sự có mặt của FBS 10%. Trục tung thể hiện độ phát quang cho thấy hoạt tính ATP của mỗi mẫu thử. Trục hoành thể hiện nồng độ của từng thể liên hợp kháng thể-dược chất. Các số liệu được biểu thị bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn của ba lần đo lặp lại. Biểu đồ bên phải thể hiện kết

quả so sánh mức giảm độ phát quang do xử lý bằng thể liên hợp kháng thể-dược chất giữa nhóm tải dược chất mức cao (HDL) và tải dược chất mức trung bình (MDL) khi độ phát quang của nhóm không được xử lý được xác định là 100%.

FIG. 14 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u đối với ung thư vú của người (HCC1569) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), (10), hoặc (13). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 15 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u đối với u melanin của người (HT-144) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), (10), hoặc (13). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 16 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u đối với ung thư vú của người (MDA-MB-453) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), (10), hoặc (13). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi sử dụng thể liên hợp này. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 17 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u đối với dòng ung thư đại trực tràng của người (HT-29) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), (10), hoặc (13). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi sử dụng thể liên hợp này. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 18 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u đối với dòng ung thư phổi của người (A549) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), (10), hoặc (13). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 19 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u đối với dòng ung thư vú bộ ba âm tính (triple-negative breast cancer) của người (MDA-MB-468) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (13). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 20 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u đối với dòng ung thư vú thể luminal của người (MCF-7) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 21 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u đối với dòng u melanin của người (WM-266-4) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 22 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u đối với dòng ung thư buồng trứng của người (OVCAR-8) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể

tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 23 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u dòng ung thư bàng quang của người (SW-780) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 24 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u đối với dòng ung thư vú của người (MDA-MB-453) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 25 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u dòng ung thư vú của người (MDA-MB-453) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 26 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u đối với dòng ung thư vú của người (JIMT-1) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (15). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 27 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u đối với dòng ung thư phổi của người (PC9) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào.

Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 28 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u đối với dòng ung thư vú bộ ba âm tính của người (MDA-MB-468) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 29 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u đối với dòng ung thư đầu và cổ của người (Fadu) bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

FIG. 30 thể hiện kết quả của thử nghiệm kháng khối u bằng cách sử dụng lát cắt khối u thu được từ bệnh nhân ung thư dạ dày (NIBIO-G016) và thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a). Trục tung chỉ thể tích khối u trung bình. Trục hoành thể hiện số ngày kể từ khi cấy ghép tế bào. Tất cả các giá trị được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn. Thể tích khối u ban đầu và trọng lượng chuột ban đầu được phân tích dựa trên các số liệu mô tả (giá trị trung bình và độ lệch chuẩn) bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, các phương án ưu tiên để thực hiện sáng chế được mô tả có viện dẫn đến các hình vẽ. Đồng thời, các phương án ưu tiên được mô tả dưới đây là ví dụ về các phương án đại diện, và phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án thực hiện cụ thể này.

Sáng chế đề xuất thể liên hợp protein liên kết HER3-dược chất. Tốt hơn là, protein

liên kết HER3 theo sáng chế là protein khung có hoạt tính liên kết tương tự kháng thể hoặc kháng thể, nghĩa là kháng thể kháng HER3.

Thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế là thuốc kháng khối u, trong đó kháng thể kháng HER3 được liên hợp với hợp chất kháng khối u thông qua nhóm cấu trúc thành phần liên kết và được mô tả chi tiết dưới đây.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, thuật ngữ "protein khung", theo sáng chế, chỉ polypeptit hoặc protein có các vùng bề mặt được bộc lộ, trong đó việc chèn đoạn, thay thế đoạn hoặc xóa đoạn axit amin có khả năng dung nạp cao. Ví dụ về các protein khung có thể được sử dụng theo sáng chế là protein A của *Staphylococcus aureus*, protein liên kết bilin của *Pieris brassicae* hoặc các lipocalin khác, các protein đoạn lặp ankyrin, và fibronectin của người (được tổng kết trong tài liệu Binz and Pluckthun, Curr Opin Biotechnol, 16, 459-69). Việc xử lý protein khung có thể được xem như là ghép hoặc tích hợp chức năng ái lực vào hoặc lên vùng khung cấu trúc của một protein gấp nếp ổn định. Chức năng ái lực có nghĩa là ái lực liên kết protein theo sáng chế. Khung có thể tách riêng về mặt cấu trúc với các trình tự axit amin mang lại tính đặc hiệu liên kết. Nhìn chung, các protein mà có vẻ thích hợp để phát triển các chất thử ái lực nhân tạo này có thể thu được bằng các kỹ thuật xử lý protein hợp lý, hay gặp nhiều nhất là kỹ thuật xử lý protein tổ hợp như kỹ thuật quét dựa trên HER3, protein được tinh sạch hoặc protein được biểu lộ trên bề mặt tế bào, để liên kết với các chất trong thư viện khung nhân tạo được biểu lộ *in vitro*, các kỹ năng đã biết trong lĩnh vực (Skerra, J. Mol. Recog., 2000; Binz and Pluckthun, 2005). Ngoài ra, protein khung có hoạt tính liên kết tương tự kháng thể có thể thu được từ polypeptit nhận chứa miền khung, mà có thể được ghép với các miền liên kết của polypeptit cho để truyền tính đặc hiệu liên kết của polypeptit cho sang miền khung có chứa polypeptit nhận. Các miền liên kết được chèn vào này có thể là, ví dụ vùng quyết định tính bổ trợ (complementarity determining region - CDR) của một kháng thể, cụ thể là kháng thể kháng HER3. Có thể thực hiện việc chèn này bằng nhiều phương pháp khác nhau đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, bao gồm, ví dụ, phương pháp tổng hợp polypeptit, tổng hợp axit nucleic của axit amin mã hoá cũng như bằng các phương pháp tái tổ hợp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Kháng thể

Ngoài ra, thuật ngữ “kháng thể" hoặc "kháng thể kháng HER3", theo sáng chế, chỉ kháng thể đơn dòng, kháng thể đa dòng, kháng thể tái tổ hợp, kháng thể được làm tương thích với người (Nature 321 (1986), 522-525, Jones và các đồng tác giả; Nature 332 (1988), 323-329, Riechmann và các đồng tác giả; và Curr. Op. Struct. Biol. 2 (1992), 593-596, Presta), kháng thể khảm (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81 (1984), 6851-6855, Morrison và các đồng tác giả), kháng thể của người và kháng thể đầy đủ của người, (Nature Genetics (1997) 16, các trang 133-143, Tomizuka, K. và các đồng tác giả; Nucl. Acids Res. (1998) 26, các trang 3447-3448, Kuroiwa, Y. và các đồng tác giả; Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects tập 10, các trang 69-73, Yoshida, H. và các đồng tác giả, (Kitagawa, Y., Matsuda, T. và Iijima, S. biên tập), Kluwer Academic Publishers, 1999.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000) 97, các trang 722-727, Tomizuka, K. và các đồng tác giả, Công bố đơn quốc tế số WO 2007/077028, và v.v.), kháng thể đa đặc hiệu (ví dụ kháng thể đặc hiệu kép) được tạo thành từ ít nhất hai kháng thể, hoặc mảnh kháng thể của chúng. Thuật ngữ “mảnh kháng thể" bao gồm phần bất kỳ của các kháng thể nêu trên, tốt hơn là vùng liên kết kháng nguyên hoặc các vùng thay đổi của chúng. Ví dụ về các mảnh kháng thể bao gồm mảnh Fab, mảnh Fab', mảnh $F(ab')_2$, mảnh Fv, các kháng thể kép (diabody) (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90 (1993), 6444-6448, Hollinger và các đồng tác giả), các phân tử kháng thể chuỗi đơn (Pluckthun trong The Pharmacology of Monoclonal Antibodies 113, Rosenburg and Moore, EDS, Springer Verlag, N.Y. (1994), 269-315) và các mảnh khác miễn là chúng thể hiện khả năng liên kết mong muốn với HER3.

Ngoài ra, thuật ngữ “kháng thể" hoặc "kháng thể kháng HER3", theo sáng chế, có thể bao gồm các phân tử tương tự kháng thể mà chứa các miền phụ đã xử lý của các kháng thể hoặc các biến thể kháng thể có trong tự nhiên. Các phân tử tương tự kháng thể này có thể là các kháng thể đơn miền như chỉ miền VH hoặc chỉ miền VL thu được từ các nguồn tự nhiên như từ lạc đà (Reviews in Molecular Biotechnology 74, 277-302, Muyldermans và các đồng tác giả) hoặc thông qua sự biểu lộ *in vitro* của các thư viện từ người, lạc đà hoặc các loài khác (Trends Biotechnol., 21, 484-90, Holt và các đồng tác giả).

Theo sáng chế, "mảnh Fv" là mảnh kháng thể tối thiểu chứa vị trí nhận diện và liên kết kháng nguyên toàn vẹn. Vùng này bao gồm đime của một miền thay đổi chuỗi nặng và một miền thay đổi chuỗi nhẹ kết hợp chặt chẽ theo cách không cộng hoá trị. Trong cấu hình này, ba CDR của mỗi miền thay đổi tương tác để xác định vị trí liên kết kháng nguyên trên bề mặt của đime V_H-V_L. Tựu chung lại, sáu CDR mang lại tính đặc hiệu liên kết kháng nguyên cho kháng thể này. Tuy nhiên, thậm chí một miền thay đổi đơn nhất (hoặc một nửa Fv chỉ bao gồm ba CDR đặc hiệu kháng nguyên) cũng có khả năng nhận diện và liên kết kháng nguyên, mặc dù thường ở ái lực thấp hơn so với vị trí liên kết toàn bộ.

"Mảnh Fab" còn chứa miền không đổi của chuỗi nhẹ và miền không đổi thứ nhất (CH1) của chuỗi nặng. "Mảnh Fab" khác với "mảnh Fab'" do có bổ sung thêm một vài gốc ở đầu tận cùng carboxy của miền CH1 chuỗi nặng bao gồm một hoặc nhiều xystein từ vùng bản lề của kháng thể này. "Mảnh $F(ab')_2$" ban đầu được tạo ra dưới dạng một cặp "các mảnh Fab'" có các xystein bản lề nằm ở giữa chúng. Phương pháp điều chế các mảnh kháng thể này, như là thuỷ phân bằng papain hoặc pepsin, là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế, kháng thể kháng HER3 theo sáng chế là kháng thể kháng HER3 nhằm kháng lại miền ngoại bào (ECD) của HER3.

Kháng thể kháng HER3 được sử dụng trong thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất của sáng chế có thể thu được từ loài bất kỳ. Các ví dụ được ưu tiên về các loài này có thể bao gồm con người, chuột cống, chuột nhắt và thỏ. Kháng thể kháng HER3 thu được từ các loài không phải là người tốt hơn là được tạo thể khảm hoặc được làm tương thích với người bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết. Kháng thể theo sáng chế có thể là kháng thể đa dòng hoặc kháng thể đơn dòng và tốt hơn là kháng thể đơn dòng.

Kháng thể kháng HER3 có thể là các kháng thể có khả năng nhằm đích các tế bào khối u và do đó có khả năng nhận diện các tế bào khối u, có khả năng liên kết với các tế bào khối u, xâm nhập vào các tế bào khối u, và hoạt tính tiêu diệt tế bào đối với các tế bào khối u, v.v.. Kháng thể kháng HER3 có thể được liên hợp với hợp chất có hoạt tính kháng khối u thông qua thành phần liên kết để tạo thành thể liên hợp kháng thể-dược

chất.

Hoạt tính liên kết của kháng thể này đối với các tế bào khối u có thể được khẳng định bằng cách sử dụng phương pháp đếm tế bào dòng chảy. Việc xâm nhập của kháng thể vào các tế bào khối u có thể được khẳng định bằng cách sử dụng (1) thử nghiệm hiển thị kháng thể được kết hợp vào các tế bào dưới kính hiển vi huỳnh quang sử dụng kháng thể thứ cấp (được đánh dấu huỳnh quang) liên kết với kháng thể trị liệu (Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761), (2) thử nghiệm đo mức huỳnh quang được kết hợp trong các tế bào sử dụng kháng thể thứ cấp (được đánh dấu huỳnh quang) liên kết với kháng thể trị liệu (Molecular Biology of the Cell, Tập 15, 5268-5282, December 2004), hoặc (3) thử nghiệm Mab-ZAP sử dụng độc tố miễn dịch liên kết với kháng thể trị liệu trong đó độc tố này được giải phóng khi kết hợp vào các tế bào để ức chế sự phát triển của tế bào (Bio Techniques 28: 162-165, January 2000). Có thể sử dụng protein phức hợp tái tổ hợp của miền xúc tác độc tố bệnh bạch hầu và protein G làm độc tố miễn dịch.

Hoạt tính kháng khối u của kháng thể này có thể được khẳng định *in vitro* bằng cách xác định hoạt tính ức chế sự phát triển của tế bào. Ví dụ, dòng tế bào ung thư biểu hiện quá mức protein đích cho kháng thể này được nuôi cấy, và kháng thể này được bổ sung ở các nồng độ khác nhau vào hệ nuôi cấy để xác định hoạt tính ức chế kháng lại sự tạo thành ổ, sự tạo thành khuẩn lạc, và sự phát triển hình phỏng cầu. Hoạt tính kháng khối u có thể được khẳng định *in vivo*, ví dụ, bằng cách cho chuột trụi lông được cấy ghép dòng tế bào khối u biểu hiện protein đích ở mức cao sử dụng kháng thể này, và xác định sự thay đổi ở các tế bào ung thư (khối u).

Do hợp chất được liên hợp trong thể liên hợp kháng thể-dược chất có tác dụng kháng khối u, được ưu tiên nhưng không nhất thiết là bản thân kháng thể này phải có tác dụng kháng khối u. Để tạo ra độc tính tế bào của hợp chất kháng khối u một cách đặc hiệu và chọn lọc đối với các tế bào khối u, quan trọng là và cũng được ưu tiên là kháng thể này cần phải có tính chất xâm nhập để di chuyển vào các tế bào khối u.

Kháng thể kháng HER3 có thể thu được bằng cách sử dụng phương pháp thường được sử dụng trong lĩnh vực này, phương pháp này bao gồm bước gây miễn dịch cho các con vật bằng polypeptit có tính kháng nguyên và gom và tinh sạch các kháng thể

được tạo ra *in vivo*. Nguồn gốc của kháng nguyên này không chỉ giới hạn ở người, và các con vật có thể được gây miễn dịch bằng kháng nguyên thu được từ động vật không phải là người, như chuột nhắt hoặc chuột cống và động vật tương tự. Trong trường hợp này, tính phản ứng chéo của các kháng thể liên kết kháng nguyên khác loài thu được với các kháng nguyên của người có thể được thử nghiệm để sàng lọc kháng thể có thể sử dụng cho bệnh ở người.

Theo cách khác, các tế bào sản xuất kháng thể mà có thể sản xuất các kháng thể dựa trên kháng nguyên được dung hợp với các tế bào u tuỷ theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực (ví dụ, Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p. 495-497; và Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p. 365-367, Plenum Press, N.Y. (1980)) để thiết lập các tế bào lai, từ các tế bào này có thể thu được các kháng thể đơn dòng.

Kháng nguyên có thể thu được bằng cách thực hiện các kỹ thuật di truyền ở các tế bào vật chủ để tạo ra gen mã hoá protein có tính kháng nguyên. Cụ thể là, các vectơ mà cho phép biểu hiện gen kháng nguyên có thể được điều chế và chuyển vào các tế bào vật chủ để biểu hiện gen này. Kháng nguyên được biểu hiện này có thể được tinh chế. Kháng thể cũng có thể thu được bằng cách sử dụng phương pháp bao gồm bước gây miễn dịch cho các con vật bằng các tế bào biểu hiện kháng nguyên được xử lý bằng kỹ thuật di truyền hoặc dòng tế bào có kháng nguyên được biểu hiện.

Kháng thể kháng HER3 có thể thu được bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Kháng thể kháng HER3 mà có thể được sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn cụ thể và mong muốn là, ví dụ, kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể có các tính chất như mô tả dưới đây.

(1) Kháng thể kháng HER3 có các tính chất dưới đây:

(a) liên kết đặc hiệu với HER3, và/hoặc

(b) có hoạt tính xâm nhập vào tế bào biểu hiện HER3 thông qua việc liên kết với HER3.

(2) Kháng thể theo mục (1), trong đó kháng thể này liên kết với miền ngoại bào

của HER3.

(3) Kháng thể theo mục (1) hoặc (2), trong đó kháng thể này là kháng thể đơn dòng.

(4) Kháng thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3), trong đó kháng thể này có hoạt tính gây độc tế bào được điều biến bởi tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity - ADCC) và/hoặc hoạt tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (complement-dependent cytotoxicity - CDC).

(5) Kháng thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4), trong đó kháng thể này là kháng thể đơn dòng của chuột, kháng thể đơn dòng khảm, kháng thể đơn dòng được làm tương thích với người, hoặc kháng thể (đơn dòng) của người hoặc của người đầy đủ.

(6) Kháng thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (5), trong đó kháng thể này là kháng thể đơn dòng được làm tương thích với người bao gồm chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin được biểu thị bởi SEQ ID NO: 1 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin được biểu thị bởi SEQ ID NO: 2.

(7) Kháng thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (6), trong đó kháng thể này không có gốc lysin ở đầu tận cùng carboxy của chuỗi nặng.

(8) Kháng thể theo mục (7), trong đó kháng thể này bao gồm vùng thay đổi chuỗi nặng biểu thị bằng trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 70 và vùng thay đổi chuỗi nhẹ biểu thị bằng trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 72.

(9) Kháng thể thu được bằng phương pháp sản xuất kháng thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8), phương pháp này bao gồm các bước: nuôi cấy tế bào vật chủ đã được biến nạp với vectơ biểu hiện chứa polynucleotit mã hoá kháng thể này; và thu gom kháng thể này từ dịch nuôi cấy thu được ở bước trước đó.

Sau đây, kháng thể kháng HER3 được sử dụng trong sáng chế sẽ được mô tả.

Trong bản mô tả này, các thuật ngữ "bệnh ung thư" và "khối u" được sử dụng thay thế lẫn nhau.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “gen" bao gồm không chỉ ADN, mà cả ARN thông

tin (mARN), ADN bổ trợ (cADN), và ARN bổ trợ (cARN) của nó.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "polynucleotit" được sử dụng thay thế lẫn nhau với axit nucleic và cũng bao gồm ADN, ARN, các đoạn dò, các oligonucleotit, và các đoạn mồi.

Trong bản mô tả này, các thuật ngữ "polypeptit" và "protein" được sử dụng thay thế lẫn nhau.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "tế bào" cũng bao gồm các tế bào ở các cá thể động vật và các tế bào được nuôi cấy.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "HER3" được sử dụng thay thế lẫn nhau với protein HER3.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "CDR" chỉ vùng quyết định tính bổ trợ (CDR). Một phân tử kháng thể được biết là có ba CDR trong mỗi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Các CDR, còn được gọi là các miền thay đổi mạnh, nằm ở các vùng thay đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể. Các vị trí này có cấu trúc bậc một có mức thay đổi đặc biệt cao và được phân tách ở ba vị trí trên các cấu trúc bậc một tương ứng của các sợi polypeptit chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Trong bản mô tả này, các CDR của kháng thể được gọi là CDRH1, CDRH2, và CDRH3 từ đầu tận cùng amin của trình tự axit amin chuỗi nặng đối với các CDR của chuỗi nặng và là CDRL1, CDRL2, và CDRL3 từ đầu tận cùng amin của trình tự axit amin chuỗi nhẹ đối với các CDR của chuỗi nhẹ. Các vị trí này nằm gần nhau trên cấu trúc ba chiều và quyết định tính đặc hiệu đối với kháng nguyên được liên kết.

Trong sáng chế, thuật ngữ "lai trong điều kiện nghiêm ngặt" chỉ việc lai ở nhiệt độ 68°C trong dung dịch lai có bán trên thị trường ExpressHyb (do Clontech Laboratories, Inc. sản xuất), hoặc việc lai có thể nhận biết trong điều kiện bao gồm lai ở 68°C với sự có mặt NaCl ở nồng độ từ 0,7 đến 1,0 M bằng cách sử dụng bộ lọc được cố định ADN, sau đó rửa ở 68°C bằng cách sử dụng dung dịch SSC từ 0,1 đến 2x (1x SSC bao gồm NaCl 150 mM và natri xitrat 15 mM), hoặc lai trong các điều kiện tương đương.

1. HER3

Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì 3 của người (HER3, còn gọi là ErbB3) là thụ thể protein tyrosin kinaza và thuộc phân họ thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) của thụ thể protein tyrosin kinaza, phân họ này cũng bao gồm HER1 (còn gọi là EGFR), HER2, và HER4. HER3 là thụ thể xuyên màng và bao gồm miền liên kết phối tử ngoại bào (ECD), miền đime hoá trong ECD, miền xuyên màng, miền protein tyrosin kinaza nội bào (TKD) và miền phosphoryl hoá đầu tận cùng C. HER3 được thấy là biểu hiện quá mức ở một vài loại bệnh ung thư, như ung thư vú, ung thư dạ dày-ruột và ung thư tuỵ. Đã chứng tỏ có mối liên quan giữa việc biểu hiện của HER2/HER3 và tiến triển từ giai đoạn không xâm lấn sang giai đoạn xâm lấn.

Protein HER3 được sử dụng trong sáng chế có thể được sử dụng sau khi tinh chế trực tiếp từ các tế bào của người hoặc của động vật có vú không phải là người (chuột cống, chuột nhắt, v.v.) biểu hiện HER3 hoặc có thể được sử dụng bằng cách điều chế các phân đoạn màng tế bào của các tế bào này. Theo cách khác, HER3 có thể được tổng hợp *in vitro* hoặc có thể được sản xuất từ các tế bào vật chủ bằng các kỹ thuật di truyền. Theo phương pháp kỹ thuật di truyền, cụ thể, cADN của HER3 được hợp nhất vào các vectơ mà cho phép biểu hiện chúng, và HER3 sau đó có thể được biểu hiện bằng cách tổng hợp trong dung dịch chứa các enzym cần thiết để phiên mã và dịch mã, các cơ chất, và các chất cung cấp năng lượng hoặc bằng cách biến nạp các tế bào không nhân của vật chủ hoặc tế bào có nhân điển hình của vật chủ khác để sản xuất protein. Theo cách khác, tế bào biểu hiện HER3 được xử lý bằng kỹ thuật di truyền nêu trên hoặc dòng tế bào có HER3 được biểu hiện có thể được sử dụng làm protein HER3.

Trình tự ARN, trình tự cADN, và trình tự axit amin của HER3 là có sẵn trong các cơ sở dữ liệu công khai, và có thể tìm theo số nộp lưu như AAA35979 (tiền tố bao gồm trình tự tín hiệu gồm có 19 gốc axit amin ở đầu tận cùng amin), ví dụ M34309 (NCBI).

Trình tự axit amin nêu trên của HER3 bao gồm trình tự axit amin mà được thay thế, xóa và/hoặc chèn ít nhất một axit amin, và các protein có hoạt tính sinh học tương đương với hoạt tính của protein này cũng được bao gồm trong HER3.

2. Sản xuất kháng thể kháng HER3

Kháng thể kháng HER3 theo sáng chế có thể thu được bằng cách gây miễn dịch

cho động vật bằng HER3 hoặc polypeptit tuỳ ý được chọn từ trình tự axit amin của HER3, và thu gom và tinh chế kháng thể được tạo ra *in vivo* theo phương pháp thường dùng trong lĩnh vực này. Loài sinh học của HER3 được sử dụng làm kháng nguyên không chỉ giới hạn ở người, và động vật có thể được gây miễn dịch bằng HER3 thu được từ một động vật khác không phải là người, như chuột nhắt hoặc chuột cống. Trong trường hợp này, bằng cách kiểm tra tính phản ứng chéo giữa kháng thể liên kết với HER3 khác loài thu được và HER3 của người, có thể chọn lọc được kháng thể có khả năng áp dụng cho bệnh của người.

Ngoài ra, kháng thể đơn dòng có thể thu được từ tế bào lai được thiết lập bằng cách dung hợp các tế bào sản xuất kháng thể mà sản xuất kháng thể kháng HER3 với các tế bào u tuỷ theo phương pháp đã biết (ví dụ, Kohler and Milstein, Nature, (1975) 256, pp. 495-497; Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, pp. 365-367, Plenum Press, N.Y. (1980)).

HER3 được sử dụng làm kháng nguyên có thể thu được bằng cách biểu hiện gen HER3 ở tế bào vật chủ sử dụng kỹ thuật di truyền.

Cụ thể là, vectơ có khả năng biểu hiện gen HER3 được tạo ra, và vectơ thu được này được chuyển nhiễm vào tế bào vật chủ để biểu hiện gen này, và sau đó, tinh chế HER3 được biểu hiện này.

Cũng có thể sử dụng các tế bào biểu hiện HER3 thu được bằng kỹ thuật di truyền hoặc dòng tế bào biểu hiện HER3 làm protein HER3. Sau đây, phương pháp thu nhận kháng thể kháng HER3 được mô tả cụ thể.

(1) Chuẩn bị kháng nguyên

Ví dụ về kháng nguyên được sử dụng để sản xuất kháng thể kháng HER3 bao gồm HER3, polypeptit chứa trình tự axit amin một phần bao gồm ít nhất 6 axit amin liên tục của HER3, và dẫn xuất thu được bằng cách bổ sung trình tự axit amin đã cho hoặc chất mang của nó.

HER3 có thể được tinh chế trực tiếp từ các mô khối u hoặc các tế bào khối u của người và sử dụng. Ngoài ra, HER3 có thể thu được bằng cách tổng hợp *in vitro* hoặc

bằng cách sản xuất trong tế bào vật chủ bằng các kỹ thuật di truyền.

Đối với việc xử lý bằng kỹ thuật di truyền, cụ thể là, sau khi cADN của HER3 được kết hợp vào vectơ có khả năng biểu hiện cADN của HER3, HER3 có thể thu được bằng cách tổng hợp nó trong dung dịch chứa enzym, cơ chất và chất cung cấp năng lượng cần thiết để phiên mã và dịch mã, hoặc bằng cách biểu hiện HER3 trong tế bào vật chủ được biến nạp nhân sơ hoặc nhân chuẩn khác.

Ngoài ra, kháng nguyên cũng có thể thu được dưới dạng protein tiết bằng cách biểu hiện protein dung hợp thu được bằng cách nối miền ngoại bào của HER3, là một protein màng, với vùng không đổi của một kháng thể trong hệ vật chủ-vectơ thích hợp.

cADN của HER3 có thể thu được bằng, ví dụ, phương pháp gọi là PCR, trong đó phản ứng chuỗi polymeraza (được gọi là "PCR"; xem tài liệu: Saiki, R. K., và các đồng tác giả, Science, (1988) 239, các trang 487-489) được tiến hành bằng cách sử dụng thư viện cADN biểu hiện cADN của HER3 làm khuôn và các đoạn mồi khuếch đại đặc hiệu cADN của HER3.

Ví dụ, Rapid Translation System (RTS) do Roche Diagnostics, Inc. sản xuất có thể được lấy ví dụ cho phương pháp tổng hợp *in vitro* polypeptit này, nhưng không chỉ giới hạn ở phương pháp này.

Các ví dụ về các tế bào vật chủ nhân sơ bao gồm *Escherichia coli* và *Bacillus subtilis*. Để biến nạp các tế bào vật chủ với gen đích, các tế bào vật chủ được biến nạp bằng vectơ plasmit chứa đơn vị sao chép (replicon), nghĩa là nguồn gốc sao chép thu được từ một loài tương thích với vật chủ, và trình tự điều hoà. Ngoài ra, vectơ này tốt hơn là có trình tự có khả năng áp đặt tính chọn lọc kiểu hình lên tế bào được biến nạp.

Các ví dụ về các tế bào vật chủ nhân chuẩn bao gồm các tế bào động vật có xương sống, các tế bào côn trùng, và các tế bào nấm men. Làm các tế bào động vật có xương sống, ví dụ, các tế bào COS của khỉ (Gluzman, Y., Cell, (1981) 23, các trang 175-182, ATCC CRL-1650; ATCC: American Type Culture Collection), nguyên bào sợi của chuột NIH3T3 (ATCC No. CRL-1658), và các chủng thiếu hụt dihydrofolat reductaza (Urlaub, G. và Chasin, L. A., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1980) 77, các trang 4126-4220) của tế bào buồng trứng chuột đồng Trung quốc (tế bào CHO; ATCC: CCL-61);

và các tế bào tương tự thường được sử dụng, tuy nhiên, không chỉ giới hạn ở các tế bào này.

Thể biến nạp thu được này có thể được nuôi cấy theo phương pháp thường dùng trong lĩnh vực này, và bằng cách nuôi cấy thể biến nạp, polypeptit đích được sản xuất nội bào hoặc ngoại bào.

Môi trường thích hợp để nuôi cấy có thể được chọn từ nhiều loại môi trường nuôi cấy thường được sử dụng tuỳ thuộc vào các tế bào vật chủ sử dụng. Nếu sử dụng *Escherichia coli*, ví dụ, có thể sử dụng môi trường LB có bổ sung chất kháng sinh, như là ampixilin hoặc IPMG nếu cần.

Protein tái tổ hợp được sản xuất nội bào hoặc ngoại bào bởi thể biến nạp thông qua việc nuôi cấy này có thể được phân tách và tinh chế bằng phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp phân tách đã biết bằng cách sử dụng tính chất vật lý hoặc hoá học của protein này.

Các ví dụ cụ thể về các phương pháp này bao gồm xử lý với chất kết tủa protein thông thường, siêu lọc, nhiều loại sắc ký lỏng, như sắc ký rây phân tử (lọc qua gel), sắc ký hấp phụ, sắc ký trao đổi ion, và sắc ký ái lực, thẩm tách, và kết hợp các phương pháp này.

Ngoài ra, bằng cách liên kết thẻ gồm sáu gốc histidin vào protein tái tổ hợp cần biểu hiện, có thể tinh chế một cách có hiệu quả protein này bằng cột ái lực niken. Theo cách khác, bằng cách liên kết vùng Fc của IgG vào protein tái tổ hợp cần biểu hiện, có thể tinh chế một cách có hiệu quả protein này bằng cột protein A.

Bằng cách kết hợp các phương pháp nêu trên, có thể dễ dàng sản xuất lượng lớn polypeptit đích với năng suất và độ tinh khiết cao.

Cũng có thể sử dụng bản thân thể biến nạp nêu trên làm kháng nguyên. Cũng có thể sử dụng dòng tế bào biểu hiện HER3 làm kháng nguyên. Các ví dụ về dòng tế bào bao gồm. Tuy nhiên, miễn là có biểu hiện HER3, không chỉ giới hạn ở các dòng tế bào này.

(2) Sản xuất kháng thể đơn dòng kháng HER3

Ví dụ về kháng thể liên kết đặc hiệu với HER3 bao gồm kháng thể đơn dòng liên kết đặc hiệu với HER3, và phương pháp thu được kháng thể này là như mô tả dưới đây.

Việc sản xuất kháng thể đơn dòng nói chung cần các bước tiến hành dưới đây:

(a) Tinh chế polyme sinh học được sử dụng làm kháng nguyên hoặc thu nhận các tế bào biểu hiện kháng nguyên;

(b) tạo ra các tế bào sản xuất kháng thể bằng cách gây miễn dịch cho động vật bằng cách tiêm kháng nguyên, lấy máu, phân tích hiệu giá kháng thể của nó để xác định khi nào cắt lá lách;

(c) thu nhận các tế bào u tuỷ (dưới đây gọi là "u tuỷ");

(d) dung hợp các tế bào sản xuất kháng thể này với u tuỷ;

(e) sàng lọc nhóm các tế bào lai sản xuất kháng thể mong muốn;

(f) phân chia các tế bào lai thành các dòng tế bào đơn (tách dòng);

(g) tuỳ ý, nuôi cấy tế bào lai hoặc nuôi động vật được cấy tế bào lai để sản xuất lượng lớn kháng thể đơn dòng;

(h) kiểm tra kháng thể đơn dòng được sản xuất này về hoạt tính sinh học và tính đặc hiệu liên kết, hoặc phân tích các kháng thể này cho các tính chất dưới dạng các chất phản ứng được đánh dấu; và cách tương tự.

Sau đây, phương pháp sản xuất kháng thể đơn dòng sẽ được mô tả chi tiết theo các bước nêu trên, tuy nhiên, phương pháp không bị giới hạn ở đó, và, ví dụ, có thể sử dụng các tế bào sản xuất kháng thể không phải tế bào lá lách và u tuỷ.

(a) Tinh chế kháng nguyên

Để làm kháng nguyên, có thể sử dụng HER3 thu được bằng phương pháp nêu trên hoặc peptit một phần của nó.

Ngoài ra, cũng có thể sử dụng phân đoạn màng được điều chế từ các tế bào tái tổ hợp biểu hiện HER3 hoặc bản thân các tế bào tái tổ hợp biểu hiện HER3, và cả peptit một phần của protein theo sáng chế được tổng hợp hoá học bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này làm kháng nguyên.

Ngoài ra, cũng có thể sử dụng dòng tế bào biểu hiện HER3 làm kháng nguyên.

(b) Tạo ra các tế bào sản xuất kháng thể

Kháng nguyên thu được trong bước (a) được trộn với tá dược, như tá dược Freund hoàn chỉnh hoặc chưa hoàn chỉnh hoặc nhôm kali sulfat và sử dụng hỗn hợp thu được làm chất kháng nguyên để gây miễn dịch cho động vật thử nghiệm. Theo phương pháp khác, động vật thử nghiệm được gây miễn dịch bằng các tế bào biểu hiện kháng nguyên làm chất kháng nguyên. Động vật bất kỳ được sử dụng trong phương pháp sản xuất tế bào lai đã biết có thể được sử dụng làm động vật thử nghiệm. Cụ thể là, ví dụ, có thể sử dụng chuột nhắt, chuột cống, dê, cừu, gia súc, ngựa, hoặc động vật tương tự. Tuy nhiên, xét về khía cạnh tính sẵn có của các tế bào u tuỷ được dung hợp với các tế bào sản xuất kháng thể đã tách, tốt hơn là sử dụng chuột nhắt hoặc chuột cống làm động vật để gây miễn dịch.

Ngoài ra, chủng chuột nhắt hoặc chuột cống được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, và trong trường hợp là chuột nhắt, ví dụ, có thể sử dụng nhiều chủng khác nhau như A, AKR, BALB/c, BDP, BA, CE, C3H, 57BL, C57BL, C57L, DBA, FL, HTH, HT1, LP, NZB, NZW, RF, R III, SJL, SWR, WB, và 129 và chủng tương tự, và trong trường hợp là chuột cống, ví dụ, có thể sử dụng chủng Wistar, Low, Lewis, Sprague, Dawley, ACI, BN, Fischer và chủng tương tự.

Chuột nhắt và chuột cống này có bán trên thị trường từ các cơ sở gây giống/ phân phối động vật thử nghiệm, ví dụ, CLEA Japan, Inc. và Charles River Laboratories Japan, Inc.

Để dùng làm động vật để gây miễn dịch, xét đến tính tương thích khi dung hợp với các tế bào u tuỷ được mô tả dưới đây, trong trường hợp chuột nhắt, đặc biệt ưu tiên chủng BALB/c, và trong trường hợp chuột cống, đặc biệt ưu tiên các chủng Wistar và Low.

Ngoài ra, xét đến tính tương đồng kháng nguyên giữa người và chuột nhắt, cũng ưu tiên sử dụng chuột nhắt có chức năng sinh học giảm để loại bỏ các kháng thể tự thân, nghĩa là chuột mắc bệnh tự miễn.

Độ tuổi của chuột nhắt hoặc chuột cống ở thời điểm gây miễn dịch tốt hơn là từ 5 đến 12 tuần tuổi, tốt hơn là từ 6 đến 8 tuần tuổi.

Để gây miễn dịch cho động vật bằng HER3 hoặc thể tái tổ hợp của nó, ví dụ, có thể sử dụng phương pháp đã biết được mô tả trong, ví dụ, Weir, D. M., Handbook of Experimental Immunology Tập I. II. III., Blackwell Scientific Publications, Oxford (1987); Kabat, E. A. và Mayer, M. M., Experimental Immunochemistry, Charles C Thomas Publisher Springfield, Illinois (1964), hoặc phương pháp tương tự.

Trong số các phương pháp gây miễn dịch này, phương pháp cụ thể được ưu tiên của sáng chế là, ví dụ, như sau.

Trước tiên, phân đoạn protein màng đóng vai trò là kháng nguyên hoặc tế bào được làm cho biểu hiện kháng nguyên được sử dụng cho động vật qua đường trong da hoặc trong màng bụng. Tuy nhiên, ưu tiên kết hợp cả hai đường dùng để gia tăng hiệu quả gây miễn dịch, và khi sử dụng qua đường trong da ở nửa đầu và sử dụng qua đường trong màng bụng ở nửa còn lại hoặc chỉ ở lần sử dụng cuối cùng, hiệu quả gây miễn dịch có thể đặc biệt gia tăng.

Phác đồ sử dụng kháng nguyên thay đổi tuỳ thuộc vào loại động vật được gây miễn dịch, sự khác biệt giữa các cá thể hoặc yếu tố tương tự. Tuy nhiên, nói chung ưu tiên phác đồ sử dụng, trong đó tần suất sử dụng kháng nguyên là từ 3 đến 6 lần và khoảng cách giữa các lần dùng là từ 2 đến 6 tuần, và ưu tiên hơn nữa phác đồ sử dụng, trong đó tần suất sử dụng kháng nguyên là từ 3 đến 4 lần và khoảng cách giữa các lần dùng là từ 2 đến 4 tuần.

Ngoài ra, liều dùng của kháng nguyên thay đổi tuỳ thuộc vào loại động vật, sự khác biệt giữa các cá thể hoặc yếu tố tương tự, tuy nhiên, liều dùng này nói chung nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5 mg, tốt hơn là từ 0,1 đến 0,5 mg.

Tiến hành gây miễn dịch tăng cường từ 1 đến 6 tuần, tốt hơn là từ 1 đến 4 tuần, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 tuần sau khi sử dụng kháng nguyên như mô tả ở trên. Khi chất kháng nguyên là tế bào, sử dụng từ 1×10^6 đến 1×10^7 tế bào.

Liều dùng của kháng nguyên ở thời điểm tiến hành gây miễn dịch tăng cường thay

đổi tuỳ thuộc vào loại hoặc kích cỡ của động vật hoặc yếu tố tương tự, tuy nhiên, trong trường hợp, ví dụ, chuột nhắt, liều dùng nói chung nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5 mg, tốt hơn là từ 0,1 đến 0,5 mg, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 0,2 mg. Khi chất kháng nguyên là tế bào, sử dụng từ 1×10^6 đến 1×10^7 tế bào.

Các tế bào lá lách hoặc các lympho bào bao gồm các tế bào sản xuất kháng thể được lấy ra theo cách vô trùng từ động vật đã gây miễn dịch từ 1 đến 10 ngày, tốt hơn là từ 2 đến 5 ngày, tốt hơn nữa là từ 2 đến 3 ngày sau khi gây miễn dịch tăng cường. Ở thời điểm này, hiệu giá kháng thể được đo, và nếu sử dụng động vật có hiệu giá kháng thể gia tăng đủ làm nguồn cung cấp các tế bào sản xuất kháng thể này, quy trình sau đó sẽ được thực hiện hiệu quả hơn.

Ví dụ về phương pháp đo hiệu giá kháng thể sẽ được sử dụng ở đây bao gồm phương pháp RIA và phương pháp ELISA, nhưng không chỉ giới hạn ở các phương pháp này. Ví dụ, nếu sử dụng phương pháp ELISA, có thể thực hiện đo hiệu giá kháng thể theo các quy trình như mô tả dưới đây.

Trước tiên, kháng nguyên tinh khiết hoặc tinh khiết một phần được hấp phụ lên bề mặt pha rắn như là đĩa 96 giếng dùng cho phương pháp ELISA, và phủ bề mặt pha rắn không được hấp phụ kháng nguyên bằng protein không liên quan đến kháng nguyên này như, albumin huyết thanh bò (dưới đây được gọi là "BSA"). Sau khi rửa bề mặt này, cho bề mặt tiếp xúc với mẫu pha loãng theo bậc (ví dụ, huyết thanh chuột nhắt) làm kháng thể sơ cấp để cho phép kháng thể trong mẫu liên kết với kháng nguyên.

Ngoài ra, để dùng làm kháng thể thứ cấp, một kháng thể được đánh dấu bằng enzym kháng lại kháng thể của chuột nhắt được thêm vào và để cho phép liên kết với kháng thể của chuột nhắt. Sau khi rửa, thêm cơ chất của enzym vào và đo mức thay đổi độ hấp thụ xuất hiện do sự hiện màu gây ra khi phân huỷ cơ chất hoặc chỉ số tương tự và tính toán hiệu giá kháng thể dựa trên chỉ số đo được này.

Có thể tiến hành phân tách các tế bào sản xuất kháng thể từ các tế bào lá lách hoặc các lympho bào của động vật đã gây miễn dịch theo phương pháp đã biết (ví dụ, Kohler và các đồng tác giả, Nature (1975), 256, trang 495; Kohler và các đồng tác giả, Eur. J. Immunol. (1977), 6, trang 511; Milstein và các đồng tác giả, Nature (1977), 266, trang

550; Walsh, Nature (1977), 266, trang 495). Ví dụ, trong trường hợp các tế bào lá lách, có thể sử dụng phương pháp chung, trong đó các tế bào sản xuất kháng thể được phân tách bằng cách đồng nhất lá lách để thu được các tế bào sau khi lọc qua lưới thép không gỉ và tạo huyền phù các tế bào này trong môi trường tối thiểu (Minimum Essential Medium - MEM) Eagle.

(c) Thu nhận tế bào u tuỷ (dưới đây được gọi là "u tuỷ")

Các tế bào u tuỷ được sử dụng để dung hợp tế bào không bị hạn chế cụ thể và các tế bào thích hợp có thể được chọn từ các dòng tế bào đã biết. Tuy nhiên, xét đến tính thuận tiện, khi tế bào lai được chọn từ các tế bào đã dung hợp, ưu tiên sử dụng chủng thiếu hụt HGPRT (hypoxanthin-guanin phosphoribosyl transferaza), mà quy trình chọn lọc nó đã được thiết lập.

Cụ thể hơn là, các ví dụ về chủng thiếu hụt HGPRT bao gồm X63-Ag8(X63), NS1-ANS/1(NS1), P3X63-Ag8.U1(P3U1), X63-Ag8.653(X63.653), SP2/0-Ag14(SP2/0), MPC11-45.6TG1,7(45.6TG), FO, S149/5XXO, và BU.1 thu được từ chuột nhắt; 210.RSY3.Ag.1.2.3(Y3) thu được từ chuột cống; và U266AR(SKO-007), GM1500·GTG-A12(GM1500), UC729-6, LICR-LOW-HMy2(HMy2) và 8226AR/NIP4-1(NP41) thu được từ người. Các chủng thiếu hụt HGPRT này có sẵn từ, ví dụ, ATCC hoặc cơ sở tương tự.

Các chủng tế bào này được cấy chuyển trong môi trường thích hợp, như môi trường 8-azaguanin (môi trường thu được bằng cách thêm 8-azaguanin vào môi trường RPMI 1640 có bổ sung glutamin, 2-mercaptoetanol, gentamixin, và huyết thanh bào thai bê (dưới đây được gọi là "FBS")), môi trường Dulbecco cải biến Iscove; IMDM), hoặc môi trường Eagle cải biến Dulbecco (dưới đây được gọi là "DMEM"). Trong trường hợp này, từ 3 đến 4 ngày trước khi tiến hành dung hợp tế bào, các tế bào được cấy chuyển vào môi trường bình thường (ví dụ, môi trường ASF104 (do Ajinomoto Co., Ltd. sản xuất) chứa FCS 10%) để đảm bảo có không ít hơn 2×10^7 tế bào vào ngày dung hợp tế bào.

(d) Dung hợp tế bào

Việc dung hợp giữa các tế bào sản xuất kháng thể và các tế bào u tuỷ có thể được

thực hiện một cách thích hợp theo phương pháp đã biết (Weir, D. M., Handbook of Experimental, Tập I. II. III., Blackwell Scientific Publications, Oxford (1987); Kabat, E. A. và Mayer, M. M., Experimental Immunochemistry, Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois (1964), v.v.), trong các điều kiện sao cho tỷ lệ sống sót của các tế bào không bị giảm quá mức.

Để làm phương pháp này, ví dụ, có thể sử dụng phương pháp hoá học, trong đó các tế bào sản xuất kháng thể và các tế bào u tuỷ được trộn lẫn trong dung dịch chứa polyme, như là polyetylen glycol ở nồng độ cao, phương pháp vật lý bằng cách sử dụng kích thích bằng điện, hoặc phương pháp tương tự. Trong số các phương pháp này, ví dụ cụ thể về phương pháp hoá học như được mô tả dưới đây.

Nghĩa là, trong trường hợp polyetylen glycol được sử dụng trong dung dịch chứa polyme ở nồng độ cao, các tế bào sản xuất kháng thể và các tế bào u tuỷ được trộn lẫn trong dung dịch chứa polyetylen glycol có phân tử lượng từ 1500 đến 6000, tốt hơn nữa là từ 2000 đến 4000 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 40°C, tốt hơn là từ 35 đến 38°C trong từ 1 đến 10 phút, tốt hơn là từ 5 đến 8 phút.

(e) Chọn lọc nhóm các tế bào lai

Phương pháp chọn lọc các tế bào lai thu được bằng cách dung hợp tế bào nêu trên không bị giới hạn cụ thể. Thông thường, phương pháp chọn lọc HAT (hypoxanthin, aminopterin, thymidin) (Kohler và các đồng tác giả, Nature (1975), 256, trang 495; Milstein và các đồng tác giả, Nature (1977), 266, trang 550) được sử dụng.

Phương pháp này là hữu hiệu khi các tế bào lai thu được bằng cách sử dụng các tế bào u tuỷ của chủng thiếu hụt HGPRT mà không thể sống sót khi có mặt aminopterin. Nghĩa là, bằng cách nuôi cấy các tế bào không được dung hợp và các tế bào lai trong môi trường HAT, chỉ cho phép một cách chọn lọc các tế bào lai kháng aminopterin sống sót và tăng sinh.

(f) Phân chia thành dòng tế bào đơn (tách dòng)

Đối với phương pháp tách dòng các tế bào lai, có thể sử dụng phương pháp đã biết, như phương pháp metylxenluloza, phương pháp agaroza, hoặc phương pháp pha loãng

giới hạn (xem, ví dụ, Barbara, B. M. và Stanley, M. S.: Selected Methods in Cellular Immunology, W. H. Freeman and Company, San Francisco (1980)). Trong số các phương pháp này, cụ thể là, ưu tiên phương pháp nuôi cấy ba chiều, như phương pháp metylxenluloza. Ví dụ, nhóm các tế bào lai được sản xuất bằng cách dung hợp tế bào được tạo huyền phù trong môi trường metylxenluloza như môi trường chọn lọc ClonaCell-HY D (do StemCell Technologies, Inc. sản xuất, #03804) và nuôi cấy. Sau đó, thu gom khuẩn lạc tế bào lai tạo thành, từ đó có thể thu được các tế bào lai đơn dòng. Nuôi cấy khuẩn lạc tế bào lai tương ứng đã thu gom, và lựa chọn tế bào lai mà đã được khẳng định là có hiệu giá kháng thể ổn định trong chất nổi bề mặt dịch nuôi cấy tế bào lai thu được làm chủng tế bào lai sản xuất kháng thể đơn dòng kháng HER3.

(g) Điều chế kháng thể đơn dòng bằng cách nuôi cấy tế bào lai

Bằng cách nuôi cấy tế bào lai đã chọn lọc này, có thể thu được kháng thể đơn dòng một cách có hiệu quả. Tuy nhiên, trước khi nuôi cấy, ưu tiên tiến hành sàng lọc tế bào lai sản xuất kháng thể đơn dòng đích.

Trong quá trình sàng lọc này, có thể sử dụng phương pháp đã biết.

Có thể thực hiện đo hiệu giá kháng thể theo sáng chế bằng, ví dụ, phương pháp ELISA nêu trong mục (b) ở trên.

Tế bào lai thu được bằng phương pháp nêu trên có thể được bảo quản ở trạng thái đông lạnh trong nitơ lỏng ở nhiệt độ -80°C hoặc thấp hơn.

Sau khi hoàn thành bước tách dòng, thay đổi môi trường từ môi trường HT thành môi trường bình thường, và nuôi cấy tế bào lai.

Tiến hành nuôi cấy quy mô lớn bằng môi trường nuôi cấy quay tròn bằng cách sử dụng chai nuôi cấy lớn hoặc bằng môi trường nuôi cấy quay. Từ chất nổi bề mặt thu được bởi môi trường nuôi cấy quy mô lớn, có thể thu được kháng thể đơn dòng liên kết đặc hiệu với protein theo sáng chế bằng cách tinh chế sử dụng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này như lọc gel.

Ngoài ra, tế bào lai được tiêm vào khoang bụng của chuột nhắt cùng chủng với tế bào lai (ví dụ, BALB/c nêu trên) hoặc chuột nhắt Nu/Nu để làm tăng sinh tế bào lai, từ

đó có thể thu được dịch cổ trướng chứa lượng lớn kháng thể đơn dòng theo sáng chế.

Trong trường hợp sử dụng tế bào lai trong khoang bụng, nếu sử dụng dầu khoáng, như là 2,6,10,14-tetrametyl pentadecan (pristan) từ 3 đến 7 ngày trước đó, có thể thu được lượng dịch cổ trướng lớn hơn.

Ví dụ, trước đó chất ức chế miễn dịch được tiêm vào khoang bụng của chuột nhắt cùng chủng với tế bào lai để làm bất hoạt các tế bào T. 20 ngày sau đó, 10^6 đến 10^7 tế bào lai được tạo huyền phù trong môi trường không có huyết thanh (0,5 mL), và huyền phù này được đưa vào khoang bụng của chuột. Khi bụng trướng lên và chứa đầy dịch cổ trướng, thu gom dịch cổ trướng từ chuột. Bằng phương pháp này, kháng thể đơn dòng có thể thu được ở nồng độ gấp khoảng 100 lần hoặc cao hơn nhiều so với nồng độ trong dung dịch nuôi cấy.

Kháng thể đơn dòng thu được bằng phương pháp nêu trên có thể được tinh chế bằng phương pháp được mô tả trong, ví dụ, Weir, D. M.: Handbook of Experimental Immunology Tập I, II, III, Blackwell Scientific Publications, Oxford (1978).

Kháng thể đơn dòng thu được này có tính đặc hiệu kháng nguyên cao đối với HER3.

(h) Thử nghiệm kháng thể đơn dòng

Có thể xác định isotyp và phân lớp kháng thể đơn dòng thu được này như sau.

Trước tiên, ví dụ về phương pháp nhận biết bao gồm phương pháp Ouchterlony, phương pháp ELISA, và phương pháp RIA.

Phương pháp Ouchterlony đơn giản, nhưng khi nồng độ của kháng thể đơn dòng thấp, cần có bước cô đặc.

Mặt khác, khi sử dụng phương pháp ELISA hoặc phương pháp RIA, bằng cách cho chất nổi bề mặt môi trường nuôi cấy phản ứng trực tiếp với pha rắn đã hấp phụ kháng nguyên và sử dụng các kháng thể tương ứng với các loại isotyp và phân lớp globulin miễn dịch khác nhau làm kháng thể thứ cấp, có thể nhận biết isotyp và phân lớp của kháng thể đơn dòng.

Ngoài ra, phương pháp đơn giản hơn là có thể sử dụng bộ kit nhận biết có bán trên

thị trường (ví dụ, bộ kit Typer Mouse do Bio-Rad Laboratories, Inc. sản xuất) hoặc phương pháp tương tự.

Ngoài ra, có thể tiến hành định lượng protein bằng phương pháp Folin Lowry và phương pháp tính toán dựa trên độ hấp thụ ở 280 nm (1,4 (OD 280) = Globulin miễn dịch 1 mg/mL).

Ngoài ra, ngay cả khi kháng thể đơn dòng thu được một cách riêng rẽ và độc lập bằng cách tiến hành lại các bước từ (a) đến (h) ở mục (2), vẫn có thể thu được kháng thể có hoạt tính gây độc tế bào tương đương với hoạt tính của kháng thể kháng HER3. Làm một ví dụ về kháng thể này, có thể lấy ví dụ là kháng thể liên kết với cùng epitop như kháng thể kháng HER3. Nếu kháng thể đơn dòng mới tạo ra liên kết với peptit một phần hoặc cấu trúc bậc ba một phần mà kháng thể kháng HER3 liên kết với, có thể xác định được là kháng thể đơn dòng liên kết với cùng epitop như kháng thể kháng HER3. Ngoài ra, bằng cách khẳng định sự cạnh tranh liên kết của kháng thể kháng HER3 với HER3 (liên kết giữa kháng thể kháng HER3 và HER3 bị ảnh hưởng bởi kháng thể đơn dòng) của kháng thể đơn dòng, có thể xác định được là kháng thể đơn dòng liên kết với cùng epitop như kháng thể kháng HER3 cho dù chưa xác định được trình tự hoặc cấu trúc cụ thể của epitop này. Một khi epitop này được khẳng định là như nhau, các tác giả mong đợi nhiều rằng kháng thể đơn dòng này có cùng khả năng liên kết kháng nguyên hoặc hoạt tính sinh học như kháng thể kháng HER3.

(3) Các kháng thể khác

Kháng thể theo sáng chế không chỉ bao gồm kháng thể đơn dòng kháng lại HER3 nêu trên mà còn bao gồm kháng thể tái tổ hợp thu được bằng cách cải biến nhân tạo để giảm tính kháng nguyên khác loài đối với người, như kháng thể khảm, kháng thể được làm tương thích với người và kháng thể của người. Có thể sản xuất các kháng thể này bằng cách sử dụng phương pháp đã biết.

Để dùng làm kháng thể khảm, kháng thể có các vùng thay đổi và vùng không đổi của kháng thể thu được từ các loài khác nhau, ví dụ, kháng thể khảm trong đó vùng thay đổi của kháng thể thu được từ chuột nhắt hoặc chuột cống được nối với vùng không đổi thu được từ người (xem tài liệu: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 6851-6855, (1984)).

Để dùng làm kháng thể được làm tương thích với người, có thể lấy ví dụ kháng thể thu được bằng cách chỉ kết hợp vùng quyết định tính bổ trợ (CDR) vào kháng thể thu được từ người (xem tài liệu: Nature (1986) 321, các trang 522-525), và kháng thể thu được bằng cách ghép một phần các gốc axit amin của khung cũng như trình tự CDR với kháng thể của người bằng phương pháp ghép nối CDR (WO 90/07861).

Thuật ngữ "một vài" theo sáng chế chỉ số lượng từ 1 đến 10, từ 1 đến 9, từ 1 đến 8, từ 1 đến 7, từ 1 đến 6, từ 1 đến 5, từ 1 đến 4, từ 1 đến 3, hoặc 1 hoặc 2.

Theo sáng chế, nên hiểu là trình tự axit amin của protein liên kết theo sáng chế không chỉ giới hạn ở 20 axit amin thông thường (Xem tài liệu: Immunology - A Synthesis (2nd Edition, E. S. Golub và D. R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991)), được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn). Ví dụ, các axit amin có thể bao gồm các chất đồng phân lập thể (ví dụ các axit amin D) của 20 axit amin thông thường, các axit amin không có trong tự nhiên, như các axit amin được thế hai lần alpha,alpha, các axit amin N-alkyl, axit lactic, và các axit amin không thông thường khác. Ví dụ về các axit amin không thông thường, mà cũng có thể là các thành phần thích hợp cho protein liên kết theo sáng chế, bao gồm: 4-hydroxyprolin, gamma-carboxyglutamat, epsilon-N,N,N-trimetyllysin, epsilon-N-axetyllysin, O-phosphoserin, N-axetylserin, N-formylmethionin, 3-metylhistidin, 5-hydroxylysin, sigma-N-metylarginin, và các axit amin và axit imin tương tự khác, ví dụ 4-hydroxyprolin.

Đối với việc thay thế axit amin trong bản mô tả này, ưu tiên thay thế axit amin bảo toàn. Thay thế axit amin bảo toàn chỉ việc thay thế trong phạm vi nhóm các axit amin có liên quan đến các mạch bên của axit amin. Các nhóm axit amin được ưu tiên là: nhóm axit (axit aspartic và axit glutamic); nhóm bazơ (lysin, arginin, và histidin); nhóm không phân cực (alanin, valin, leuxin, isoleuxin, prolin, phenylalanin, methionin, và tryptophan); và họ phân cực không tích điện (glyxin, asparagin, glutamin, xystein, serin, threonin, và tyrosin). Các nhóm axit amin được ưu tiên hơn là: nhóm hydroxy béo (serin và threonin); nhóm mang amit (asparagin và glutamin); nhóm béo (alanin, valin, leuxin, và isoleuxin); và nhóm thơm (phenylalanin, tryptophan, và tyrosin). Việc thay thế axit amin này tốt hơn là được thực hiện trong phạm vi không ảnh hưởng đến các tính chất

của chất có trình tự axit amin gốc. Khi các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể theo sáng chế có glutamat là axit amin đầu tận cùng N, nó có thể được đóng vòng (dưới dạng pyroglutamat). Theo sáng chế, pyroglutamat này không khác biệt với glutamin thông thường ở các trình tự axit amin. Trong các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể theo sáng chế, xystein có thể ở dạng xysteinyl. Theo sáng chế, dạng xysteinyl này không khác biệt với xystein thông thường ở các trình tự axit amin.

Ngoài ra, kháng thể theo sáng chế bao gồm kháng thể của người liên kết với HER3. Kháng thể kháng HER3 của người chỉ kháng thể của người chỉ có trình tự gen của kháng thể thu được từ nhiễm sắc thể của người. Kháng thể kháng HER3 của người có thể thu được bằng phương pháp sử dụng chuột nhắt sản xuất kháng thể của người có mảnh nhiễm sắc thể của người chứa các gen chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể của người (xem tài liệu: Tomizuka, K. et al., Nature Genetics (1997) 16, pp. 133-143; Kuroiwa, Y. et al., Nucl. Acids Res. (1998) 26, pp. 3447-3448; Yoshida, H. et al., Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects vol. 10, pp. 69-73 (Kitagawa, Y., Matuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999; Tomizuka, K. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000) 97, pp. 722-727, v.v.).

Có thể tạo ra chuột nhắt sản xuất kháng thể của người cụ thể như sau. Tạo ra động vật biến đổi gen, trong đó ổ gen chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch nội sinh bị làm đứt đoạn, và thay vào đó ổ gen chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch của người được đưa vào qua vectơ nhiễm sắc thể nhân tạo của nấm men (yeast artificial chromosome - YAC) hoặc động vật tương tự, bằng cách tạo ra động vật bị bất hoạt gen và động vật chuyển gen và cho giao phối các con vật này.

Ngoài ra, theo kỹ thuật ADN tái tổ hợp, bằng cách sử dụng các cADN mã hoá lần lượt chuỗi nặng và chuỗi nhẹ kháng thể của người, và tốt hơn là vectơ chứa các cADN này, các tế bào có nhân điển hình được biến nạp, và nuôi cấy tế bào biến nạp sản xuất kháng thể đơn dòng tái tổ hợp của người, từ đó cũng có thể thu được kháng thể này từ chất nổi bề mặt nuôi cấy.

Trong trường hợp này, có thể sử dụng, ví dụ, các tế bào có nhân điển hình, tốt hơn là các tế bào động vật có vú như các CHO, các lympho bào, hoặc các tế bào u tuỷ làm

vật chủ.

Về việc chuẩn bị kháng thể của người, mô tả chi tiết được đề cập trong Công bố đơn quốc tế số WO 2007/077028. Nội dung của Công bố đơn quốc tế số WO 2007/077028 được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn.

Ngoài ra, phương pháp thu nhận kháng thể của người thu được từ việc bộc lộ trên thực khuẩn thể được chọn từ thư viện kháng thể của người (xem tài liệu: Wormstone, I. M. et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002) 43 (7), pp. 2301-2308; Carmen, S. et al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics (2002), 1 (2), pp. 189-203; Siriwardena, D. et al., Ophthalmology (2002) 109 (3), pp. 427-431, v.v.) cũng đã biết.

Ví dụ, có thể sử dụng phương pháp bộc lộ trên thực khuẩn thể, trong đó vùng thay đổi của kháng thể của người được biểu hiện trên bề mặt của thực khuẩn thể dưới dạng kháng thể mạch đơn (scFv), và chọn lọc thực khuẩn thể liên kết với kháng nguyên (Nature Biotechnology (2005), 23, (9), pp. 1105-1116).

Bằng cách phân tích gen của thực khuẩn thể lựa chọn dựa trên khả năng liên kết với kháng nguyên, có thể xác định trình tự ADN mã hoá vùng thay đổi của kháng thể của người liên kết với kháng nguyên.

Nếu xác định được trình tự ADN của scFv liên kết với kháng nguyên, có thể thu được kháng thể của người bằng cách tạo ra vectơ biểu hiện chứa trình tự này và đưa vectơ này vào vật thủ thích hợp để biểu hiện kháng thể đó (WO 92/01047, WO 92/20791, WO 93/06213, WO 93/11236, WO 93/19172, WO 95/01438, WO 95/15388; Annu. Rev. Immunol. (1994) 12, pp. 433-455; Nature Biotechnology (2005) 23 (9), pp. 1105-1116).

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến protein được phân lập liên kết với HER3. Theo một phương án của sáng chế, protein liên kết HER3 được phân lập theo sáng chế chứa trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng bao gồm: (a) CDRH1 được bao gồm trong trình tự axit amin được biểu thị bởi SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182,

186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 hoặc 230, (b) CDRH2 được bao gồm trong trình tự axit amin được biểu thị bởi SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 hoặc 230, và (c) CDRH3 được bao gồm trong trình tự axit amin được biểu thị bởi SEQ ID NO: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 hoặc 230, và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ bao gồm: (d) CDRL1 được bao gồm trong trình tự axit amin được biểu thị bởi SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 hoặc 232, (e) CDRL2 được bao gồm trong trình tự axit amin được biểu thị bởi SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 hoặc 232, và (f) CDRL3 được bao gồm trong trình tự axit amin được biểu thị bởi SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 hoặc 232.

Protein liên kết HER3 được phân lập theo sáng chế tốt hơn là chứa trình tự axit amin chuỗi nặng bao gồm (a) CDRH1 được bao gồm trong trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 236, 251, 252, và 256; (b) CDRH2 được bao gồm trong trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 258, 278, 280, và 282; và (c) CDRH3 được bao gồm trong trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 283, 285, 309, 313, và 315, và trình tự axit amin chuỗi nhẹ bao gồm (d) CDRL1 được bao gồm trong trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 320, 334, 337, và 340; (e) CDRL2 được bao gồm trong trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 343, 356, 351, và 344; và (f) CDRL3 được bao

gồm trong trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 360, 381, 385, và 387.

Theo một phương án khác của sáng chế, protein liên kết được phân lập theo sáng chế chứa trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID No: 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 36, 40, 42, 46, 50, 54, 60, 62, 66, 70, 74, 78, 80, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 108, 112, 116, 120, 122, 126, 130, 134, 138, 142, 146, 150, 154, 158, 162, 166, 170, 174, 178, 182, 186, 190, 194, 198, 202, 206, 210, 214, 218, 222, 226 và 230, và/hoặc trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 44, 48, 52, 56, 58, 64, 68, 72, 76, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 124, 128, 132, 136, 140, 144, 148, 152, 156, 160, 164, 168, 172, 176, 180, 184, 188, 192, 196, 200, 204, 208, 212, 216, 220, 224, 228 và 232.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, protein liên kết được phân lập theo sáng chế chứa trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 2 và 4, 6 và 8, 10 và 12, 14 và 16, 18 và 20, 22 và 24, 26 và 28, 30 và 32, 36 và 38, 42 và 44, 46 và 48, 50 và 52, 54 và 56, 60 và 58, 62 và 64, 66 và 68, 70 và 72, 74 và 76, 78 và 82, 80 và 82, 84 và 86, 88 và 90, 92 và 94, 96 và 98, 100 và 102, 104 và 106, 108 và 110, 112 và 114, 116 và 118, 122 và 124, 126 và 128, 130 và 132, 134 và 136, 138 và 140, 142 và 144, 146 và 148, 150 và 152, 154 và 156, 158 và 160, 162 và 164, 166 và 168, 170 và 172, 174 và 176, 178 và 180, 182 và 184, 186 và 188, 190 và 192, 194 và 196, 198 và 200, 202 và 204, 206 và 208, 210 và 212, 214 và 216, 218 và 220, 222 và 224, 226 và 228 hoặc 230 và 232, hoặc, trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng tương ứng được biểu thị bởi SEQ ID NO: 34, 40, 60, 62 hoặc 120 và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ tương ứng được biểu thị bởi SEQ ID NO: 58 hoặc 64.

Protein liên kết HER3 được phân lập theo sáng chế tốt hơn nữa là chứa trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng được biểu thị bởi SEQ ID NO: 42, 54, 70, 92, hoặc 96 và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 44, 56, 72, 94, hoặc 98.

Kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit

amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 2 và 4 được gọi là "U1-39", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 6 và 8 được gọi là "U1-40", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 10 và 12 được gọi là "U1-38", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 14 và 16 được gọi là "U1-41", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 18 và 20 được gọi là "U1-42", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 22 và 24 được gọi là "U1-43", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 26 và 28 được gọi là "U1-44", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 30 và 32 được gọi là "U1-45", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 36 và 38 được gọi là "U1-47", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 42 và 44 được gọi là "U1-49", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 46 và 48 được gọi là "U1-50", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 50 và 52 được gọi là "U1-51", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 54 và 56 được gọi là "U1-53", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 60 và 58 được gọi là "U1-55", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 62 và 64 được gọi là "U1-57", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin

vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 66 và 68 được gọi là "U1-58", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 70 và 72 được gọi là "U1-59", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 74 và 76 được gọi là "U1-52", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 78 và 82 được gọi là "U1-61", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 80 và 82 được gọi là "U1-61.1", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 84 và 86 được gọi là "U1-62", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 88 và 90 được gọi là "U1-2", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 92 và 94 được gọi là "U1-7", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 96 và 98 được gọi là "U1-9", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 100 và 102 được gọi là "U1-10", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 104 và 106 được gọi là "U1-12", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 108 và 110 được gọi là "U1-13", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 112 và 114 được gọi là "U1-14", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 116 và 118 được gọi là "U1-15", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 122 và 124 được gọi là "U1-20", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin

vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 126 và 128 được gọi là "U1-21", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 130 và 132 được gọi là "U1-22", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 134 và 136 được gọi là "U1-23", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 138 và 140 được gọi là "U1-24", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 142 và 144 được gọi là "U1-25", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 146 và 148 được gọi là "U1-26", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 150 và 152 được gọi là "U1-27", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 154 và 156 được gọi là "U1-28", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 158 và 160 được gọi là "U1-31", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 162 và 164 được gọi là "U1-32", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 166 và 168 được gọi là "U1-35", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 170 và 172 được gọi là "U1-36", một kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 174 và 176 được gọi là "U1-37", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 178 và 180 được gọi là "U1-34", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 182 và 184 được gọi là "U1-1", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit

amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 186 và 188 được gọi là "U1-3", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 190 và 192 được gọi là "U1-4", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 194 và 196 được gọi là "U1-5", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 198 và 200 được gọi là "U1-6", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 202 và 204 được gọi là "U1-8", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 206 và 208 được gọi là "U1-11", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 210 và 212 được gọi là "U1-16", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 214 và 216 được gọi là "U1-17", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 218 và 220 được gọi là "U1-18", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 222 và 224 được gọi là "U1-33", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 226 và 228 được gọi là "U1-29", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 230 và 232 được gọi là "U1-30", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng được biểu thị bởi SEQ ID NO: 34 được gọi là "U1-46", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng được biểu thị bởi SEQ ID NO: 40 được gọi là "U1-48", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị bởi SEQ ID NO: 60 và 58 được gọi là "U1-55.1", kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng được biểu thị bởi SEQ ID NO: 120 được gọi là "U1-19", và kháng thể bao gồm trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng

và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ tương ứng được biểu thị bởi SEQ ID NO: 62 và 64 được gọi là "U1-57.1". Các kháng thể này được mô tả chi tiết trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Protein liên kết HER3 được phân lập theo sáng chế tốt hơn nữa là chứa trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ có trình tự được biểu thị tương ứng bởi SEQ ID NO: 42 và 44, trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị tương ứng bởi SEQ ID NO: 54 và 56, trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ được biểu thị tương ứng bởi SEQ ID NO: 70 và 2, trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ tương ứng được biểu thị tương ứng bởi SEQ ID NO: 92 và 94, hoặc trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng và trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ tương ứng được biểu thị tương ứng bởi SEQ ID NO: 96 và 98, và thậm chí tốt hơn nữa là, các protein liên kết HER3 là U1-49, U1-53, U1-59, U1-7, hoặc U1-9, mà là kháng thể kháng HER3.

(Công thức 14)

Danh mục trình tự

Kháng thể U1-39

1 ADN chuỗi nặng
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGATCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGGTTCACCGTCAGTAGCAACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGATTGGGTCTCAGTTATTTATAGCGGTGGTAGCACATACTACGCA
GACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTT
CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCAGTGG
CTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

2 Protein chuỗi nặng
EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLDWVSVIYSGGSTYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQWLDVWGQGTTVTVSS

3 ADN chuỗi nhẹ
GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCAAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAGGCCAGGGCAGTCTCCACAACTCCTGTTCTATTTGGGTTTTCATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCAGGCAAGCTCTACAAACTCCG
CTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

4 Protein chuỗi nhẹ
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQRPGQSPQLLFYLGFHRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCRQALQTPLTFGGGTKVEIK

Kháng thể U1-40

5 ADN chuỗi nặng

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGTACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTCCAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
AGGGAACTGGAACTTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

6 Protein chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYSSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRELELYYYYYGMDVWGQGTT
VTVS

7 ADN chuỗi nhẹ

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCG
CTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

8 Protein chuỗi nhẹ

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK

Kháng thể U1-38

9 ADN chuỗi nặng

CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTG
ACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGT
CAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGACTGGCTTGCACTCATTTATTGGAATGATGATAAGCGC

TACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTG
GTCCTTACAATGACCAACATGGATCTTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGTACACAGA
GACGAAGTTCGAGGGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

10 Protein chuỗi nặng

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGKALDWLALIYWNDDKR
YSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDLVDTATYYCVHRDEVRGFDYWGQGTLVTVSS

11 ADN chuỗi nhẹ

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGATACACCTACTTGCATTGG
TTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTTATTTATAAGGTTTCTAACTGGGAC
TCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACACTGAAAATC
AGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTGCACACTGGCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

12 Protein chuỗi nhẹ

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGYTYLHWFQQRPGQSPRRLIYKVSNWD
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGAHWPITFCQGTRLEIK

Kháng thể U1-41

13 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGGTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCGAGAGAT
CGGGAACTTGAGGGTTACTCCAACTACTACGGTGTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

14 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARDRELEGYSNYYGVDVWGQGTT
VTVS

15 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGCCATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGAATAATAGTCTCCCGATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

16 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNNSLPITFGQGTRLEIK

Kháng thể U1-42

17 ADN chuỗi nặng
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATC
TCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATG
CCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATAC
AGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTAC
CTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATGAA
AACTACGGTGACTACAACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

18 Protein chuỗi nặng
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRY
SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHENYGDYNYWGQGTLVTVSS

19 ADN chuỗi nhẹ

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCCAAGTCAGAGCATTCGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCTTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCACTTTACTGCTGTCAACAGAGTAACGGTTCCCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

20 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFALYCCQQSNGSPLTFGGGTKVEIK

Kháng thể U1-43

21 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAGGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
AGAGAGAGAGAGTGGGATGATTACGGTGACCCCCAAGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTC

22 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRREREWDDYGDPQGMDVWGQG
TTVTVS

23 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTACATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCATGCTGCATCCAGTTTACAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAACCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCCAA

24 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLHWYQQKPGKAPKLLIHAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSNPLTFGGGTKVEIQ

Kháng thể U1-44

25 ADN chuỗi nặng
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATC
TCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATG
CCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTGGCCTGGTGACTCTGATACCATATAC
AGCCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTAC
CTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATGAA
AACTACGGTGACTACAACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

26 Protein chuỗi nặng
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIWPGDSDTIY
SPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHENYGDYNYWGQGTLVTVSS

27 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTCGAAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCG
GGGAATGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCACTTTACTACTGTCAACAGAGTATCAGTTCCCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

28 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRSYLNWYQQKPGNAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFALYYCQQSISSPLTFGGGTKVEIK

Kháng thể (U1-45)

29 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCAGTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCC
ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTGACACTGGCTAT
GCACAGGTGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCTGGAACACCTCCATAAGCACAGCCTAC
ATGGAACTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATTTGGG
GATCTCCCGTATGACTACAGTTACTACGAATGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG
GTCACCGTCTCCTC

30 Protein chuỗi nặng
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGDTGY
AQVFQGRVTMTWNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARFGDLPYDYSYYEWFDPWGQGTL
VTVS

31 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGCCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAGACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCAGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

32 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQRPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIK

Kháng thể U1-46

33 ADN chuỗi nặng
CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTC
ACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAACTGGATCAGG
CAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTAT
AATGATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAAC
CAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCA
AGAGATCTCTACGATTTTTGGAGTGGTTATCCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGC
CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC

34 Protein chuỗi nặng
QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWY
NDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDLYDFWSGYPYYYGMDVWG
QGTTVTVS

Kháng thể U1-47

35 ADN chuỗi nặng
CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCTCTCACTC
ACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAACTGGATCAGG
CAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTAT
AATGATTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAAC
CAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCA
AGAGATTACTATGGTTCGGGGAGTTTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAA
GGGACCACGGTCACCGTCTCCTC

36 Protein chuỗi nặng
QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWY

MDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDYYGSGSFYYYYGMDVWGQ
GTTVTVS

37 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

38 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKVLIYAASNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPRTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-48

39 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCC
GCCGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGCATATCTATACCAGTGGGAGCACCAACTACAAC
CCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATGTCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTG
AAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGCGATT
TTTGGAGTGGGCCCCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC
ACCGTCTCCTC

40 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPAGKGLEWIGHIYTSGSTNYN
PSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREAIFGVGPYYYYGMDVWGQGTTV
TVS

Kháng thể U1-49

41 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAATATTGGTGGCACAAACTGT
GCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGA
CGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC
ACGGTCACCGTCTCCTC

42 Protein chuỗi nặng
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNIGGTNC
AQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGGRYSSSWSYYYYGMDVWGQGT
TVTVS

43 ADN chuỗi nhẹ
GATATTCTGATGACCCAGACTCCACTCTCTCTGTCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAAGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCTTAGTGATGGAGGGACCTATTTGTATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGCCAGCCTCCACAGCTCCTGATCTATGAAGTTTCCAACCGGTTC
TCTGGAGTGCCAGATAGGTTCAGTGGCAGCGGGTCAGGGACAGATTTCACACTGAAAATC
AGCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAAGTATGCAGCTTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAAATTAAA

44 Protein chuỗi nhẹ
DILMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLLSDGGTYLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRF
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSMQLPITFGQGTRLEIK

Kháng thể U1-50

45 ADN chuỗi nặng

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGTGGGAGCACCAAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGG
GGGGACAGTAACTACGAGGATTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTC

46 Protein chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTN
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDSNYEDYYYYYGMDVWGQG
TTVTVS

47 ADN chuỗi nhẹ

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCATCTATTTACATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCTTGATCTCTGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCGTCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGAAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACACTTCCCCGATCACCTTCGGCCAA
CGGACACGACTGGAGATTAAA

48 Protein chuỗi nhẹ

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISIYLHWYQQKPGKAPKLLISAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQSYTSPITFGQGTRLEIK

49 Kháng thể U1-51

ADN chuỗi nặng

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCC
CCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAAC
CCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGCACCAGTTCTCCCTG
AAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTCGAGT
TACTATGATAGTAGTGGTTATTACTTATACTACTACGCTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTC

50 Protein chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYN
PSLKSRVTISVDTSKHQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSSYYDSSGYYLYYYAMDVWGQG
TTVTVS

51 ADN chuỗi nhẹ

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACC
ATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCT
TGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCCTGGGCATCTACCCGG
GAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACC
ATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATACTACT
CCTCTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

52 Protein chuỗi nhẹ

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTR
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYTTPLTFGPGTKVDIK

Kháng thể U1-53

53 ADN chuỗi nặng
GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTATCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGTAGTACCATATACTAC
GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTCACTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATAGG

GGTGACTTCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

54 Protein chuỗi nặng
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYY
ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRGDFDAFDIWGQGTMVTVSS

55 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATTTGAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATTGCAACATATAACTGTCAACAGTGTGAAAATTTCCCGATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

56 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYNCQQCENFPITFGQGTRLEIK

Kháng thể U1-55

57 ADN chuỗi nhẹ
GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACAAGTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAACGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTATTGCATGCAGGCTCTACAAACTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

58 Protein chuỗi nhẹ
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYKYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPITFGQGTRLEIK

Kháng thể (U1-55.1)

59 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAACTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCAATTACAGTGGGAGCACCAAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCCGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
CGAGAACTGGAACTTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

60 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYINYSGSTN
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRELELYYYYYGMDVWGQGTT
VTVS

Kháng thể (U1-57)

61 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCTGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAACTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCAATTACAGTGGGAGCACCAAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
CGAGAACTGGAACTTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

62 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYINYSGSTN
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRELELYYYYYGMDVWGQGTT

Kháng thể U1-57.1

63 ADN chuỗi nhẹ
GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACAAGTATTTGGATTGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCATGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTATTGCATGCAGGCTCTACAAACTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

64 Protein chuỗi nhẹ
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYKYLDWYLQKPGQSPQLMIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPITFGQGTRLEIK

Kháng thể U1-58

65 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTAT
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCAGCT
CGCCTTGACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC
TCA

66 Protein chuỗi nặng
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAARLDYYYGMDVWGQGTTVTVS
S

67 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCTCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAACAGCTATTTAAATTGGTTTCAGCAGAAGCCA
GGGAAAGCCCCTCAGCTCCTGATCTTTGGTGCATCCGGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTTCCCCGCTCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

68 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCRASQSINSYLNWFQQKPGKAPQLLIFGASGLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQSYSSPLTFGQGTRLEIK

Kháng thể U1-59

69 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCC
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCAATCATAGTGGAAGCACCAACTACAAC
CCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGAAACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTG
AAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATAAGTGG
ACCTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCTGGTCACTGTCTCCTCA

70 Protein chuỗi nặng
QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYN
PSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSS

71 ADN chuỗi nhẹ
GACATCGAGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACC
ATCAACTGCAGGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAGCAATAGGAACTACTTAGCT
TGGTACCAGCAGAACCCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCTTCTACCCGG

GAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACC
ATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACT
CCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

72 Protein chuỗi nhẹ
DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-52

73 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATGGGGAACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTGAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGGG
GGAACTGGAACCAATTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTC

74 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWMGNIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSENQFSLKLNSVTAADTAVYYCARGGTGTNYYYYYGMDVWGQGTT
VTVS

75 ADN chuỗi nhẹ
GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC
CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCTGGGCCACTGGCATCCCA
AACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGC
GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

76 Protein chuỗi nhẹ
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSWATGIP
NRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

Kháng thể U1-61

77 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGTCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGATGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGAAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
TCCGAGTCCGAGTATAGCAGCTCGTCGAACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC
ACGGTCACCGTCTCCTC

78 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGVSISSGGYYWSWIRQHPGMGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISEDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSESEYSSSSNYGMDVWGQGT
TVTVS

Kháng thể U1-61.1

79 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGTCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGATGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGAAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
TCCGAGTCCGAGTATAGCAGCTCGTCGAACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC

ACGGTCACCGTCTCCTC

80 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGVSISSGGYYWSWIRQHPGMGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISEDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSESEYSSSSNYGMDVWGQGT
TVTVS

81 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAATCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGACCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGTATCTGGGACAGATTTCACCCTCACCGTCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAACCCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

82 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQTISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQGGVPS
RFSGSVSGTDFTLTVSSLQPEDFATYYCQQSYSNPLTFGGGTKVEIK

Kháng thể U1-62 (2.9.1)

83 ADN chuỗi nặng
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATC
TCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATG
CCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATAC
AGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATGTCAGCCGACAAGTCCATCAGTACCGCCTAC
CTGCAGCTGAGCAGCCATGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACAGAT
GGCTGGAAACTACGTACATCACGGGTGATCGAGACGTCCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC
ACCGTCTCCTC

84 Protein chuỗi nặng
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRY
SPSFQGQVTMSADKSISTAYLQLSSNEGLGHRHVLLCETDGWKLRTSRVIETSWGQGTTV
TVS

85 ADN chuỗi nhẹ
GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC
CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTATCAGCATCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAA
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA
GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGTGCAGTTTTGGC
CAGGGGACCAAACTGGAGATCAAA

86 Protein chuỗi nhẹ
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVISIYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPCSFGQGTKLEIK

Kháng thể U1-2

87 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAGGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

88 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLRSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

89 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGATACCT
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAACAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

90 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQIPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTINSLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-7

91 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGATACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

92 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

93 ADN chuỗi nhẹ
GACTTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTCGAAATGATTTAGGCTGGTATCGGCAGAAACCT
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

94 Protein chuỗi nhẹ
DFQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWYRQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-9

95 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGATACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAATAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTTGGAATGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

96 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWNGYFDYWGQGTLVTV
SS

97 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCGGCAGAAACCT
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

98 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWYRQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-10

99 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTACACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGACTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCA
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

100 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPTQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

101 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAATTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

102 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-12

103 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGTTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

104 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

105 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAATTACCCGTGGACGTTCCGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

106 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-13

107 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAG
GACGACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

108 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDGMDVWGQGTTVTVSS

109 ADN chuỗi nhẹ
GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC
ATTTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGAATGG
TACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCCCCACAGTTCATGATTTATTTGGGGTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATC
AGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCG
ATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

110 Protein chuỗi nhẹ
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLEWYLQKPGQSPQFMIYLGSNRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPITFGQGTRLEIK

Kháng thể U1-14

111 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGTACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACCATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

112 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQYPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

113 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATACTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

114 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNTYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-15

115 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGG
CAGCCCCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTACAGTGGGAGCACCAAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTC

TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
GGGGACGTGGATACAGCTATGGTCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTC
ACCGTCTCCTCA

116 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGGYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTN
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGDVDTAMVDAFDIWGQGTMV
TVSS

117 ADN chuỗi nhẹ
GAAATTGTATTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC
CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTTTAAGCGGCAACTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAG
CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCATCATCTGTGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA
GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGAAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGATAGGTCACCGCTCACTTTCGGC
GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

118 Protein chuỗi nhẹ
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSGNYLAWYQQKPGQAPRLIICGASSRATGIP
DRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGTKVEIK

Kháng thể U1-19

119 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGA
GATTACGATTTTTGGAGTGGAGAGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

120 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGDYDFWSGEFDYWGQGTLVTV
SS

Kháng thể U1-20

121 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATGACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAT
CAGGGGCAGGACGGATACAGCTATGGTTACGGCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGC
CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC

122 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYDSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARDQGQDGYSYGYGYYYGMDVWG
QGTTVTVS

123 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTACGTTGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATTCCAACATATTACTGTCAACAGTGTGATAATCTCCCTCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

124 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYVASNLETGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQCDNLPLTFGGGTKVEIK

Kháng thể U1-21

125 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGATACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTC

126 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
S

127 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCGGCAGAAACCT
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

128 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWYRQKPGKAPKRLIYAASRLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-22

129 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

130 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

131 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

132 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQNGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-23

133 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTTGGACTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTC
TCCTC

134 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGILVTV
S

135 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATTTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

136 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-24

137 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGTTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAATGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

138 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWNGYFDYWGQGTLVTV
SS

139 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAATTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

140 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-25

141 ADN chuỗi nặng

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC

TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

142 Protein chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

143 ADN chuỗi nhẹ

GACATCCAGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

144 Protein chuỗi nhẹ

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQNGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-26

145 ADN chuỗi nặng

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGTACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGGGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTC

146 Protein chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQYPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDFWGQGTLVTV
S

147 ADN chuỗi nhẹ

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

148 Protein chuỗi nhẹ

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-27

149 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGTACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGGGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTC

150 Protein chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQYPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDFWGQGTLVTV
S

151 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

152 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-28

153 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCG
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

154 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDSWGQGTLVTV
SS

155 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGATACCT
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

156 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQIPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNGYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-31

157 ADN chuỗi nặng
CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAACTATGGTATCAGCTGGGTGCGGCAGGCC
CCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACGATGGTTACAGAAACTAT
GCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGACCACTGCCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGTT
CAAGACTACGGTGACTACGACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

158 Protein chuỗi nặng
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYDGYRNY
AQKLQGRVTMTTDTSTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDVQDYGDYDYFDYWGQGTLVTV
SS

159 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAACCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGATTCAGGGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCCATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAA

160 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPS
RFRGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK

Kháng thể U1-32

161 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTTACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGACCACCTAC
TACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
GCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

162 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPLQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGTTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFALKLNSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

163 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAGGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTCAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCTCTCTCACAATCTCCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

164 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAGQGIRNDLGWYQQKPGKAPQRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFSLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-35

165 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATATATTAGTAGTAGTGGTAATAACATATACCAC
GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGAGA
TATAGTGGCTACGACGACCCTGATGGTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACC
GTCTCTTCA

166 Protein chuỗi nặng
QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNNIYH
ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERYSGYDDPDGFDIWGQGTMVT
VSS

167 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAGTTGGTTTCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCACGATGCATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCTTCA
AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATGATAATCCCCCGTGCAGTTTTGGCCAG
GGGACCAAGCTGGAGATCAAA

168 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLSWFQQKPGKAPKLLIHDASNLETGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDNPPCSFGQGTKLEIK

Kháng thể U1-36

169 ADN chuỗi nặng
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTC
ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTTATTACTACTGGAGCTGGATCCGC
CAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGACCACCTAC
TACAATCCGTCCCTTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTC
TCCCTGAAACTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
GATTACGATTTTTGGAGTGGTCACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTCA

170 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGYYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGTTY
YNPSFKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGHFDYWGQGTLVTV
SS

171 ADN chuỗi nhẹ
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAA

172 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-37

173 ADN chuỗi nặng

CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC
TCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCC
CCTGGACAAGGACTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACGATGGTCACACAAACTAT
GCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAACACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGAGACCCC
CATGACTACAGTAACTACGAGGCTTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCCTC

174 Protein chuỗi nặng

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYDGHTNY
AQKLQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDPHDYSNYEAFDFWGQGTLVTV
S

175 ADN chuỗi nhẹ

atgaggtccctgctcagctcctggggctcctgctactctggctccgaggtgccagatgtg
acatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccat
cacttgccgggcaagtcagagcattagcagttatttaaattggtatcagcagaaaccaggg
aaagcccctaacctcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaagat
tcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaaga
ttttgcaacttactactgtcaacagagttacagtaccccatcaccttcggccaagggaca
cgactggagattaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatg
agcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaga
ggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc

176 Protein chuỗi nhẹ

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK

Kháng thể U1-34

177 ADN chuỗi nặng

accatggactggacctggagggtcctttcttggtggcagcagcaacaggtgcccactccca
ggttcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcct
gcaaggcttctggttacacctttaccaactatggtatcagctgggtgcggcaggcccctgga
caagggcttgagtggatgggatggatcagcgcttacgatggttacagaaactatgcacagaa
gctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgaccactgcctacatggagctga
ggagcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgagagatgttcaagactacggt
gactacgactactttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcttccac
caagggcccatccgtcttccccctggtgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccg
ccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccg

178 Protein chuỗi nặng

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYDGYRNYA
QKLQGRVTMTTDTSTTTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDVQDYGDYDYFDYWGQGTLVTVSS

179 ADN chuỗi nhẹ

cagctcctggggctcctgctactctggctccgaggtgccagatgtgacatccagatgaccc
agtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaag
tcagagcattagcagttatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaacctc
ctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaagattcagtggcagtggat
ctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttacta
ctgtcaacagagttacagtaccccctcaccttcggccaagggacacgactggagattaaa
cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctg
gaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtg
gaaggtggataacgcc

180 Protein chuỗi nhẹ

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK

Kháng thể U1-1

181 ADN chuỗi nặng

catctgtggttcttcctcctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagc
tgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgt
ctctggtggctccatcaacagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccaggg
aagggcctggagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccc
tcaagagtcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgag
ctctgtgactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagcagattacgatttttgg
agtggttactttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccacca
agggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacaacggc
cctgg

182 Protein chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSINSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTVSS

103 ADN chuỗi nhẹ

atgagggtccctgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtga
catccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaaccagggaaa
gcccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcag
cggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatagttacccgtggacgttcggccaagggaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtggaaggtggataacgc

184 Protein chuỗi nhẹ

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-3

185 ADN chuỗi nặng

tggttcttccttctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagga
gtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctggtg
gctccatcagcagtggtggttactactggagctggatccgccagcacccagggaagggcctg
gagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcg
agttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagatggctatgatagtagtggttattaccac
ggctactttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaaggg
cc

186 Protein chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGYDSSGYYHGYFDYWGQGTLVT
VSS

187 ADN chuỗi nhẹ

H3_130_1N1K

caggtcttcatttctctgttgctctggatctctggtgcctacggggacatcgtgatgaccc
agtctccagactccctggctgtgtctctgggcgagagggccaccatcaactgcaagtccag
ccagagtgttttatacagctccaacaataagaactacttagcttggtaccagcagaaacca
ggacagcctcctaagctgctcatttactgggcatctacccgggaatccggggtccctgacc
gattcagtggcagcgggtctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcaggctga
agatgtggcagtttattactgtcagcaatattatagtactccgctcactttcggcggaggg
accaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctg
atgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccag
agaggccaaagtacagtggaaggtggataacgc

188 Protein chuỗi nhẹ

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRE
SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGGGTKVEIK

Kháng thể U1-4

H3_133_1N1G1

189 ADN chuỗi nặng

ctgtggttcttcctcctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgca
ggagtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctg
gtggctccatcagtagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccagggaagggc
ctggagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccctcaagag
tcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagttgagctctgtga
ctgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagccgattacgattttggagtggttat
tttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcccatc
ggtcttcccccctggcaccctc

190 Protein chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTVSS

191 ADN chuỗi nhẹ
H3_133_1N1K
gtgcccgctcagcgcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtgacatcc
agatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttg
ccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaaccagggaaagcc
cctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagcg
gcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttgc
aacttattactgtctacagcataataattacccgtggacgttcggccaagggaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactg

192 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNNYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-5

193 ADN chuỗi nặng
H3_138_1N1G1
tggttcttccttctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagga
gtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctgggtg
gctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccagggaagggcctg
gagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcg
agttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcggacacggccgtgtatttctgtgcgagagccgattacgatttttggagtggttatttt
gactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcc

194 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYN
PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTVSS

195 ADN chuỗi nhẹ
H3_138_1N1K
atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtga
catccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaaccagggaaa

gcccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcag
cggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatacttacccgtggacgttcggccaagggaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtggaaggtggataacgc

196 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RPSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNTYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1·6

197 ADN chuỗi nặng

H3_162_1N1G1

tggttcttccttctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagga
gtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctggtg
gctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccagggaagggcctg
gagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcg
agttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcggacacggccgtgtatttctgtgcgagagccgattacgattttggaatggttatttt
gactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggccc

198 Protein chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARADYDFWNGYFDYWGQGTLVTV
SS

199 ADN chuỗi nhẹ

H3_162_1N1K

atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtga
catccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaaccagggaaa
gcccctaagcgcctgatctatgctgcttccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcag
cggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatacttacccgtggacgttcggccaagggaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtggaaggtggataacgcc

200 Protein chuỗi nhẹ

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNTYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1·8

201 ADN chuỗi nặng

H3_174_1N1G1

ttggtggcagcagctacaggcacccacgcccaggtccagctggtacagtctggggctgaggt
gaagaagcctgggqcctcagtgaaggtctcctgcaaggtttccggatacaccctcactgaat
tatccatgtactgggtgcgacaggctcctggaaaagggcttgagtggatgggaggttttgat

cctgaagatggtgaaacaatctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccgagga
cacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgt
attactgtgcaactgggtggaactacgtctttgactactggggccagggaaccctggtcacc
gtctcctcagcctccaccaagggccc

202 Protein chuỗi nặng

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMYWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYA
QKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGWNYVFDYWGQGTLVTVSS

203 ADN chuỗi nhẹ
H3_174_1N1K
ggatccagtggggatattgtgatgactcagtctccactctccctgcccgtcacccctggaga
gccggcctccatctcctgcaggtccagtcagagcctcctgcatagtaatggatacaactatt
tggattggtacctgcagaagccagggcagtctccacagctcctgatctatttggattctcat
cgggcctccggggtccctgacaggttcagtggcagtggatcaggcacagattttacactgaa
aatcagcagagtggaggctgaggatgttggggtttattactgcatgcaagctctacaaactc
cgctcactttcggcggagggaccaaggtggagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtc
ttcatcttcccgccat

204 Protein chuỗi nhẹ
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLDSHRA
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK

Kháng thể U1·11
205 ADN chuỗi nặng
H3_178_1N1G1
tggttcttccttctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagga
gtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctggtg
gctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccagggaagggcctg
gagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctacaacccgtccctcaagagtcg
agttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgactg
ccgcggacacggccgtgtatttctgtgcgagagccgattacgatttttggagtggttatttt
gactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcccatcgag
tcttccccctgg

206 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTV
SS

207 ADN chuỗi nhẹ
H3_178_1N1K
atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtg
acatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccat
cacttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaaccaggg
aaagcccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggt
tcagcggcagtggatctgggacaaaattcactctcactatcagcagcctgcagcctgaaga
ttttgcaacttattactgtctacagcataatacttacccgtggacgttcggccaagggacc
aaggtggaaatcagacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatg
agcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaga
ggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc

208 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVP
SRFSGSGSGTKFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNTYPWTFGQGTKVEIR

Kháng thể U1-16

209 ADN chuỗi nặng

H3_221_1N1G1

accatgaaacatctgtggttcttcctcctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtccc
aggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcac
ctgcactgtctctggtggctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccag
cacccagggaagggcctggagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactaca
acccgtccctcaagagtcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccct
gaagctgagctctgtgactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagcggattac
gatttttggagtggttattttgactactggggccagggaatcctggtcaccgtctcctcag
cctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagaacacctctgggggg
cacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcctgg
aactcaggcgccctg

210 Protein chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGILVTVSS

211 ADN chuỗi nhẹ

H3_221_1N1K

atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgt
gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcacc
atcacttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaacca
gggaaagcccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatca
aggttcagcggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcct
gaagatttgcaacttattactgtctacagcataatagttacccgtggacgttcggccaa
gggaccaaggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcca
tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctat
cccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcc

212 Protein chuỗi nhẹ

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-17

213 ADN chuỗi nặng

H3_224_1N1G1

tggttcttccttctgctggtggcagctccccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagg
agtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctgg
tggctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccagggaagggc
ctggagtggattggatacatctattacagtgggagcacctactacaattcgtccctcaaga
gtcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgt
gactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagcggattacgatttttggagtggt
tattttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcc
catcg

214 Protein chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTVSS

215 ADN chuỗi nhẹ
H3_224_1N1K
ggtgccaggtgtgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggag
acagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatca
gcagaaacctgggaaagcccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggg
gtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcc
tgcagcctgaagattttgcaacttattactgtctacagcacaatagttacccgtggacgtt
cggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttc
ccgcca

216 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-18
217 ADN chuỗi nặng
H3_227_1N1G1
aggttcttccttctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgcagg
agtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctctgg
tggctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccagggaagggc
ctggagtggattggatacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccctcaaga
gtcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctctgt
gactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagccgattacgattttggagtggt
tattttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcc
catcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctggg
ctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccct

218 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTVSS

219 ADN chuỗi nhẹ
H3_227_1N1K
atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtga
catccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaaccagggaaa
gcccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcag
cggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcataatagttacccgtggacgttcggccaagggaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaag
tacagtggaaggtggataacg

220 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-33

221 ADN chuỗi nặng

H4_14_1N1G4

ctgtggttcttccttctgctggtggcagctcccagatgggtcctgtcccaggtgcagctgc
aggagtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcactgtctc
tggtggctccatcagcagtggtgattactactggagctggatccgccagcacccagggaag
ggcctggagtggattgggtacatctattacagtgggagcacctactacaacccgtccctca
agagtcgagttaccatgtcagtagacacgtctaagaaccagttctccctgaagctgagctc
tgtgactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagccgattacgatttttggagt
ggtcactttgactgctggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcttccaccaagg
gccccatccgtcttccccc

222 Protein chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYY
NPSLKSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARADYDFWSGHFDCWGQGTLVTVSS

223 ADN chuỗi nhẹ

H4_14_1N1K

atgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtga
catccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca
cttgccgggcaagtcagggcattagagatgatttaggctggtatcagcagaaaccagggaaa
gcccctaagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcag
cggcagtggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagattttg
caacttattactgtctacagcatcatagttacccgtggacgttcggccaagggaccaaggtg
gaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcc

224 Protein chuỗi nhẹ

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRDDLGWYQQKPGKAPKRLIYAESSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHHSYPWTFGQGTKVEIK

Kháng thể U1-29

225 ADN chuỗi nặng

H4_107_1N1G4

tggctgagctgggttttcctcgttgctcttttaagaggtgtccagtgtcaggtgcagctgg
tggagtctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcgtc
tggattcaccttcaatagctatgacatgcactgggtccgccaggctccaggcaaggggctg
gagtgggtggcagttatatggtatgatggaagtaataaatactatgcagactccgtgaagg
gccgattcaccatctctagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcct
gagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagaccgcttgtgtactaatggtgta
tgctatgaagactacggtatggacgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcctcag
cttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagag
cacagccgccctgggc

226 Protein chuỗi nặng

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNSYDMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLCTNGVCYEDYGMDVWGQGTTV
TVSS

227 ADN chuỗi nhẹ

H4_107_1N1K

atgagggtccctgctcagctcctggggctcctgctgctctggctctcaggtgccagatgtga
catccagatgacccagtctccatccctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatca

cttgccaggcgagtcaggacattagcaactatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaa
gcccctaaggtcctgatctacgatgcatccaatttggaaacaggggtcccatcaaggttcag
tggaagtggatctgggacagattttactttcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttg
caacattactgtcaacactatgatactctcccgctcactttcggcggagggaccaaggtg
gagatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaggccaaag
tacagtgg

228 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYDASNLETGVPSR
FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDVATYYCQHYDTLPLTFGGGTKVEIK

Kháng thể U1-30

229 ADN chuỗi nặng
H4_116_1_1N1G4
ggactgtgcaagaacatgaaacacctgtggttcttcctcctgctggtggcagctcccagatg
ggtcctgtcccaggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagcctttacagaccc
tgtccctcacctgcactgtctctggtggctccatcagcagtggtgattactactggagctgg
atccgccagcacccagggaagggcctggagtggattgggtacatctattacagtgggaccac
ctactacaacccgtccctcaagagtcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccagt
tcgccctgaagctgaactctgtgactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgagagcc
gattacgatttttggagtggttattttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctc
ctcagcttccaccaagggcccatccgtcttccccctgg

230 Protein chuỗi nặng
QVQLQESGPGLVKPLQTLSLTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGTTYY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFALKLNSVTAADTAVYYCARADYDFWSGYFDYWGQGTLVTVSS

231 ADN chuỗi nhẹ
H4_116_1_1N1K
atgagggtccctgctcagctcctggggctcctgctgctctggttcccaggtgccaggtgtg
acatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccat
cacttgccgggcaggtcagggcattagaaatgatttaggctggtatcagcagaaaccaggg
aaagcccctcagcgcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggt
tcagcggcagtggatctgggacagaattctctcacaatctccagcctgcagcctgaaga
ttttgcaacttattactgtctacagcataatagttacccgtggacgttcggccaagggacc
aaggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatg
agcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagaga
ggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcggg

232 Protein chuỗi nhẹ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAGQGIRNDLGWYQQKPGKAPQRLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTEFSLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIK

Khi kháng thể đơn dòng mới được tạo ra liên kết với peptit một phần hoặc cấu trúc bậc ba một phần mà kháng thể U1-49, U1-53, U1-59, U1-7, hoặc U1-9 liên kết với peptit một phần hoặc cấu trúc bậc ba một phần này, có thể xác định kháng thể này liên kết với cùng epitop như kháng thể U1-49, U1-53, U1-59, U1-7, hoặc U1-9. Ngoài ra, bằng cách khẳng định là kháng thể này cạnh tranh với kháng thể U1-49, U1-53, U1-59, U1-7, hoặc U1-9 về khả năng liên kết với HER3 (nghĩa là, kháng thể này ức chế sự liên kết giữa kháng thể U1-49, U1-53, U1-59, U1-7, hoặc U1-9 và HER3), có thể xác định kháng thể này liên kết với cùng epitop như kháng thể U1-49, U1-53, U1-59, U1-7, hoặc U1-9 ngay cả khi không xác định được trình tự hoặc cấu trúc cụ thể của epitop. Khi epitop này được khẳng định là giống nhau, các tác giả cho rằng kháng thể có hoạt tính sinh học tương đương với hoạt tính của kháng thể U1-49, U1-53, U1-59, U1-7, hoặc U1-9.

Theo sáng chế, protein liên kết của sáng chế tương tác với ít nhất một epitop trong phần ngoại bào của HER3. Các epitop này tốt hơn là nằm ở miền L1 (aa 19-184), đây là miền đầu tận cùng amino, ở miền S1 (aa 185-327) và S2 (aa 500-632), đây là 2 miền giàu xystein, ở miền L2 (328-499), đây là miền có hai miền giàu xystein ở hai bên hoặc ở tổ hợp các miền HER3. Các epitop này cũng có thể nằm trong tổ hợp các miền này, nhưng không chỉ giới hạn ở epitop bao gồm bởi các phần của L1 và S1. Hơn nữa, protein liên kết của sáng chế còn đặc trưng ở chỗ khả năng liên kết của nó với HER3 làm giảm quá trình tải nạp tín hiệu được điều biến bởi HER3. Theo sáng chế, việc giảm tải nạp tín hiệu được điều biến bởi HER3, ví dụ do điều tiết giảm HER3 dẫn đến mất ít nhất một phần các phân tử HER3 từ bề mặt tế bào hoặc do việc làm ổn định HER3 trên bề mặt tế bào ở dạng hầu như không có hoạt tính, nghĩa là, dạng có biểu hiện sự tải nạp tín hiệu ở mức thấp hơn so với dạng không được làm ổn định. Theo cách khác, sự giảm tải nạp tín hiệu được điều biến bởi HER3 cũng có thể do chịu ảnh hưởng của, ví dụ làm giảm hoặc ức chế, việc liên kết của phối tử hoặc một thành viên khác của họ HER với HER3, việc liên kết của GRB2 với HER-2 hoặc việc liên kết của GRB2 với SHC, bằng cách ức chế quá trình phosphoryl hoá thụ thể tyrosin, phosphoryl hoá AKT, phosphoryl hoá tyrosin PYK2 hoặc phosphoryl hoá ERK2, hoặc bằng cách làm giảm tính xâm nhập khối u. Theo cách khác, sự giảm tải nạp tín hiệu được điều biến bởi HER3 cũng có thể do chịu ảnh hưởng của, ví dụ, làm giảm hoặc ức chế, sự tạo thành đime chứa HER3 với các thành viên khác của họ HER. Một ví dụ trong số các ví dụ khác có thể là sự giảm hoặc ức chế tạo thành phức hợp proteoin HER3-EGFR.

Hơn nữa, theo sáng chế, các thay đổi nhỏ ở trình tự axit amin được thể hiện trong các SEQ ID NO: 1-232 được dự định là thuộc phạm vi của sáng chế, miễn là các thay đổi trình tự axit amin này vẫn có ít nhất 75%, tốt hơn nữa là ít nhất 80%, 90%, 95%, và tốt nhất là 99% của các trình tự được thể hiện trong các SEQ ID NO: 1-232. Các thay đổi này có thể diễn ra trong phạm vi các vùng khung (nghĩa là ngoài các CDR), trong phạm vi các CDR, hoặc trong phạm vi các vùng khung và các CDR. Các thay đổi được ưu tiên ở các trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 1-232, nghĩa là việc xóa, chèn và/hoặc thay thế ít nhất một axit amin, xảy ra ở gần đường biên của các miền chức năng. Các miền cấu trúc và chức năng có thể được nhận diện bằng cách so sánh dữ liệu trình tự nucleotit và/hoặc trình tự axit amin với các cơ sở dữ liệu trình tự công khai hoặc độc quyền. Các phương pháp so sánh dựa vào máy tính có thể được sử dụng để nhận diện các mô-típ trình tự hoặc các miền cấu dạng protein được dự đoán xuất hiện trong các protein liên kết khác có cấu trúc và/hoặc chức năng đã biết. Các phương pháp nhận diện trình tự protein mà gấp nếp thành cấu trúc ba chiều đã biết là đã biết. Xem, ví dụ: Bowie và các đồng tác giả, Science 253, 164 (1991); Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W. H. Freeman và Company, New York (1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden và J. Tooze, biên tập, Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); và Thornton và các đồng tác giả, Nature 354, 105 (1991), các tài liệu này được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn. Do đó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể nhận biết các mô-típ trình tự và cấu dạng mà có thể được sử dụng để xác định các miền cấu trúc và chức năng theo sáng chế. Trong số các kháng thể thu được bằng cách kết hợp các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có các thay đổi trình tự axit amin này, có thể chọn lọc một kháng thể tương đương với kháng thể ban đầu (kháng thể gốc) hoặc tốt hơn kháng thể gốc. Như được đề cập ở trên, protein liên kết HER3, kháng thể kháng HER3, và protein tương tự theo sáng chế vẫn có hoạt tính liên kết HER3 ngay cả khi có các thay đổi ở trình tự axit amin của chúng.

Theo sáng chế, thuật ngữ “tương đồng" có cùng nghĩa với "đồng nhất”. Sự tương đồng giữa hai trình tự axit amin có thể được xác định bằng cách sử dụng các tham số mặc định của thuật toán Blast phiên bản 2.2.2 (Altschul, Stephen F., Thomas L. Madden, Alejandro A. Schaeffer, Jinghui Zhang, Zheng Zhang, Webb Miller, và David J. Lipman (1997), "Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs", Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402). Thuật toán Blast có thể được sử dụng

qua Internet bằng cách truy cập vào địa chỉ www.ncbi.nlm.nih.gov/blast.

Kháng thể khảm, kháng thể được làm tương thích với người, hoặc kháng thể của người thu được bằng phương pháp nêu trên có thể đưa qua phương pháp đã biết để đánh giá tính liên kết với kháng nguyên để chọn lọc các kháng thể ưu tiên.

Trong kháng thể kháng HER3 theo sáng chế, MEHD-7945A (hoặc duligotuzumab), RG-7116, MM-111, MM-121 (hoặc seribantumab, MM-141, LJM-716, huHER3-8, zybody kháng EGFR/ErbB3 ba đặc hiệu, GSK-2849330, REGN-1400, KTN-3379, AV-203, surrobody đơn đặc hiệu (ErbB3), lumretuzumab, MP-EV-20, ZW-9, Dimercept™, surrobody kháng Erb3 (SL-175 hoặc SL-176), SYM-013, các biến thể, các mảnh có hoạt tính, các sản phẩm cải biến của chúng, và kháng thể tương tự cũng được bao gồm trong sáng chế.

Làm ví dụ về một chỉ số khác để sử dụng nhằm so sánh các tính chất của kháng thể, có thể lấy ví dụ là độ ổn định của các kháng thể. Thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) là thiết bị có khả năng đo nhanh chóng và chính xác nhiệt độ điểm giữa (Tm) gây biến tính bởi nhiệt được sử dụng làm chỉ số thích hợp cho độ ổn định cấu hình tương đối của các protein. Bằng cách xác định các giá trị Tm sử dụng DSC và so sánh các giá trị này, có thể so sánh sự khác biệt về độ ổn định nhiệt. Đã biết là độ ổn định bảo quản của các kháng thể thể hiện sự tương quan nhất định với độ ổn định nhiệt của các kháng thể (Lori Burton, và các đồng tác giả, Pharmaceutical Development and Technology (2007) 12, các trang 265-273), và có thể chọn lọc kháng thể được ưu tiên bằng cách sử dụng độ ổn định nhiệt như một chỉ số. Ví dụ về các chỉ số khác để chọn lọc các kháng thể bao gồm các dấu hiệu sau đây: hiệu suất ở tế bào vật chủ là cao; và khả năng kết tụ trong dung dịch nước là thấp. Ví dụ, một kháng thể cho hiệu suất cao nhất không phải luôn luôn có độ ổn định nhiệt cao nhất, và do đó, cần phải chọn lọc kháng thể thích hợp nhất để sử dụng cho người bằng cách đánh giá toàn diện dựa trên các chỉ số nêu trên.

Kháng thể theo sáng chế bao gồm sản phẩm được cải biến của kháng thể này. Các biến thể cải biến chỉ biến thể thu được bằng cách cải biến hoá học hoặc sinh học kháng thể theo sáng chế. Ví dụ về biến thể được cải biến hoá học bao gồm các biến thể được cải biến hoá học bằng cách liên kết nhóm hoá chất với khung axit amin, các biến thể được cải biến hoá học với mạch hydrat cacbon qua liên kết N hoặc qua liên kết O, v.v..

Ví dụ về biến thể được cải biến sinh học bao gồm các biến thể thu được bằng cải biến sau dịch mã (như glycosyl hoá qua liên kết N hoặc qua liên kết O, xử lý đầu tận cùng N hoặc C, khử amit, đồng phân hoá axit aspartic, hoặc oxy hoá methionin), và các biến thể, trong đó gốc methionin được thêm vào đầu tận cùng N bằng cách cho biểu hiện trong tế bào chủ không nhân. Ngoài ra, kháng thể được đánh dấu để phát hiện hoặc phân tách kháng thể này hoặc kháng nguyên theo sáng chế, ví dụ, kháng thể được đánh dấu bằng enzym, kháng thể được đánh dấu huỳnh quang, và kháng thể được đánh dấu bằng ái lực cũng được bao gồm trong phạm vi định nghĩa biến thể được cải biến. Biến thể của kháng thể được cải biến như vậy theo sáng chế là hữu ích để cải thiện độ ổn định và khả năng lưu giữ trong máu của kháng thể này, giảm tính sinh kháng nguyên của nó, phát hiện hoặc phân lập kháng thể hoặc kháng nguyên này, và v.v..

Ngoài ra, bằng cách điều hoà cải biến glycan liên kết với kháng thể theo sáng chế (glycosyl hoá, khử fucosyl, v.v.), có thể tăng cường hoạt tính gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể. Kỹ thuật điều hoà cải biến glycan của các kháng thể là đã biết, trong các tài liệu: WO 1999/54342, WO 2000/61739, WO 2002/31140, v.v.. Tuy nhiên, không chỉ hạn chế ở kỹ thuật này. Trong kháng thể theo sáng chế, cũng bao gồm kháng thể trong đó cải biến glycan được điều hoà.

Trong trường hợp khi kháng thể được sản xuất trước tiên bằng cách phân lập gen của kháng thể và sau đó đưa gen này vào vật chủ thích hợp, có thể sử dụng kết hợp vật chủ thích hợp và vectơ biểu hiện thích hợp. Ví dụ cụ thể về gen kháng thể bao gồm kết hợp của gen mã hoá trình tự chuỗi nặng của một kháng thể và gen mã hoá trình tự chuỗi nhẹ của nó được mô tả trong bản mô tả này. Khi tế bào chủ được biến nạp, có thể chèn gen trình tự chuỗi nặng và gen trình tự chuỗi nhẹ vào cùng một vectơ biểu hiện, và vào các vectơ biểu hiện khác nhau một cách riêng rẽ.

Trong trường hợp, khi sử dụng các tế bào có nhân điển hình làm vật chủ có thể sử dụng các tế bào động vật, các tế bào thực vật, và vi sinh vật có nhân điển hình. Để làm các tế bào động vật, có thể lấy ví dụ là các tế bào động vật có vú, ví dụ, tế bào COS của khỉ (Gluzman, Y., Cell, (1981) 23, các trang 175-182, ATCC CRL-1650), nguyên bào sợi của chuột NIH3T3 (ATCC No. CRL-1658), và các chủng thiếu hụt dihydrofolat reductaza (Urlaub, G. và Chasin, L. A., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1980) 77, các trang 4126-4220) của tế bào buồng trứng chuột đồng Trung quốc (các tế bào CHO; ATCC: CCL-61).

Trong trường hợp sử dụng các tế bào không nhân, ví dụ, có thể lấy ví dụ là *Escherichia coli* và *Bacillus subtilis*.

Bằng cách đưa gen của kháng thể mong muốn vào các tế bào này bằng cách biến nạp, và nuôi cấy các tế bào đã biến nạp này *in vitro*, có thể thu được kháng thể này. Trong phương pháp nuôi cấy nêu trên, hiệu suất đôi khi có thể thay đổi tuỳ thuộc vào trình tự của kháng thể này, và do đó, có thể lựa chọn kháng thể mà dễ dàng được sản xuất dưới dạng dược chất bằng cách sử dụng hiệu suất như một chỉ số trong số các kháng thể có hoạt tính liên kết tương đương nhau. Do đó, trong kháng thể theo sáng chế, cũng bao gồm kháng thể thu được bằng phương pháp sản xuất kháng thể, đặc trưng ở chỗ bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ được biến nạp và bước thu gom kháng thể mong muốn hoặc mảnh chức năng của kháng thể này từ sản phẩm đã nuôi cấy thu được trong bước nuôi cấy.

Đã biết là có thể xóa/loại bỏ gốc lysin ở đầu tận cùng carboxyl của chuỗi nặng của kháng thể được sản xuất trong tế bào động vật có vú được nuôi cấy (Journal of Chromatography A, 705: 129-134 (1995)), và cũng được biết là có thể xóa/loại bỏ hai gốc axit amin (glyxin và lysin) ở đầu tận cùng carboxyl của chuỗi nặng của kháng thể được sản xuất trong tế bào động vật có vú được nuôi cấy và amit hoá gốc prolin mới có ở đầu tận cùng carboxyl (Analytical Biochemistry, 360: 75-83 (2007)). Tuy nhiên, việc xóa/loại bỏ và cải biến trình tự chuỗi nặng này không ảnh hưởng đến ái lực liên kết kháng nguyên và chức năng hiệu ứng (hoạt hoá bổ thể, độc tính tế bào phụ thuộc kháng thể, v.v.) của kháng thể. Do đó, trong kháng thể theo sáng chế, cũng bao gồm kháng thể và mảnh chức năng được cải biến của kháng thể này, và cũng bao gồm biến thể xóa đoạn, trong đó một hoặc hai axit amin đã được loại bỏ ở đầu tận cùng carboxyl của chuỗi nặng, biến thể thu được bằng cách amit hoá biến thể xóa đoạn này (ví dụ, chuỗi nặng trong đó gốc prolin đầu tận cùng carboxyl đã được amit hoá), và biến thể tương tự. Loại biến thể xóa đoạn có đoạn xóa ở đầu tận cùng carboxyl của chuỗi nặng của kháng thể theo sáng chế không chỉ giới hạn ở các biến thể nêu trên miễn là vẫn bảo toàn ái lực liên kết kháng nguyên và chức năng hiệu ứng. Hai chuỗi nặng cấu thành kháng thể theo sáng chế có thể thuộc loại được chọn từ nhóm gồm chuỗi nặng có độ dài đầy đủ và biến thể xóa đoạn nêu trên, hoặc có thể thuộc hai loại được chọn tổ hợp từ các chuỗi này. Tỷ lệ lượng của mỗi biến thể xóa đoạn có thể bị ảnh hưởng bởi loại tế bào động vật có vú được nuôi cấy mà sản xuất kháng thể theo sáng chế và điều kiện nuôi cấy, tuy nhiên, có

thể lấy ví dụ trường hợp, trong đó một gốc axit amin ở đầu tận cùng carboxyl đã được loại bỏ ở cả hai chuỗi nặng là các hợp phần chính trong kháng thể theo sáng chế. Phạm vi của kháng thể toàn vẹn (theo sáng chế, được gọi đơn giản là "kháng thể") theo sáng chế cũng bao gồm các biến thể xóa đoạn của chúng, các hỗn hợp chứa một hoặc hai hoặc nhiều biến thể xóa đoạn của chúng, v.v.. "Kháng thể" của sáng chế bao gồm kháng thể chứa chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ trong đó glutamat đầu tận cùng N ở dạng pyroglutamat do tạo vòng và/hoặc chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ trong đó phần các gốc xystein ở dạng xysteinyl.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng HER3 của sáng chế thuộc loại IgA, IgD, IgE_1, IgG hoặc IgM, tốt hơn là loại IgG hoặc IgM, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, loại IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM1 và IgM2. Theo các phương án ưu tiên nhất, kháng thể này thuộc loại IgG1, IgG2 hoặc IgG4.

Đối với hoạt tính sinh học của kháng thể, nói chung có thể lấy ví dụ, hoạt tính liên kết kháng nguyên, hoạt tính xâm nhập kháng nguyên vào các tế bào biểu hiện kháng nguyên bằng cách liên kết với kháng nguyên này, hoạt tính trung hoà hoạt tính của kháng nguyên, hoạt tính tăng cường hoạt tính của kháng nguyên, hoạt tính gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC), hoạt tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC), và thực bào được điều biến bởi tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCP). Chức năng của kháng thể theo sáng chế là hoạt tính liên kết với HER3, tốt hơn là, hoạt tính xâm nhập HER3 trong các tế bào biểu hiện HER3 bằng cách liên kết với HER3. Ngoài ra, ngoài hoạt tính xâm nhập tế bào, kháng thể theo sáng chế còn có thể có hoạt tính ADCC, hoạt tính CDC và/hoặc hoạt tính ADCP.

Theo các khía cạnh nhất định, ví dụ liên quan đến việc tạo ra các kháng thể làm chất ứng cử trị liệu kháng lại HER3, có thể mong muốn là kháng thể kháng HER3 theo sáng chế có khả năng cố định bổ thể và tham gia vào tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC). Có nhiều isotyp kháng thể mà có khả năng tương tự, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: IgM của chuột, IgG2a của chuột, IgG2b của chuột, IgG3 của chuột, IgM của người, IgGI của người, IgG3 của người, và IgA của người. Nên hiểu là các kháng thể được tạo ra không nhất thiết ngay từ đầu có isotyp này, đúng hơn là kháng thể khi được tạo ra sẽ có isotyp bất kỳ và kháng thể có thể chuyển đổi isotyp bằng cách liên kết các gen hoặc cADN vùng V được tách dòng phân tử với các gen hoặc cADN vùng không đổi được tách dòng phân tử trong các vectơ biểu hiện thích hợp bằng cách sử dụng các

kỹ thuật sinh học phân tử thông thường, mà đã biết trong lĩnh vực và sau đó biểu hiện các kháng thể trong các tế bào chủ bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này. Kháng thể chuyển đổi isotyp cũng có thể có vùng Fc đã được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền phân tử để có CDC ưu việt hơn so với các biến thể có trong tự nhiên (Idusogie và các đồng tác giả, J Immunol., 166, 2571-2575) và được biểu hiện tái tổ hợp trong các tế bào chủ bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này. Các kỹ thuật này bao gồm sử dụng các kỹ thuật tái tổ hợp trực tiếp (xem, ví dụ patent Mỹ số 4,816,397), kỹ thuật dung hợp tế bào-tế bào (xem, ví dụ các patent Mỹ số 5,916,771 và 6,207,418), trong số nhiều kỹ thuật khác. Trong kỹ thuật dung hợp tế bào-tế bào, u tuỷ hoặc dòng tế bào khác như CHO mà có chuỗi nặng có isotyp mong muốn bất kỳ được tạo ra và u tuỷ hoặc dòng tế bào khác như CHO có chuỗi nhẹ được tạo ra. Sau đó, các tế bào này có thể được dung hợp và có thể phân lập dòng tế bào biểu hiện kháng thể nguyên vẹn. Ví dụ, kháng thể IgG4 kháng HER3 của người, có khả năng liên kết mong muốn với kháng nguyên HER3, có thể dễ dàng chuyển đổi isotyp để tạo ra isotyp IgM của người, IgGI của người hoặc IgG3 của người, đồng thời vẫn có cùng một vùng thay đổi (vùng này xác định tính đặc hiệu của kháng thể này và một phần ái lực của nó). Phân tử này khi đó có khả năng cố định bổ thể và tham gia vào CDC.

Ngoài ra, cũng có thể mong muốn kháng thể kháng HER3 theo sáng chế có khả năng liên kết với các thụ thể Fc trên các tế bào hiệu ứng, như các bạch cầu đơn nhân to và các tế bào giết tự nhiên (NK), và tham gia vào tính gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC). Có một số isotyp kháng thể có khả năng tương tự, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: IgG2a của chuột, IgG2b của chuột, IgG3 của chuột, IgG1 của người, và IgG3 của người. Nên hiểu là các kháng thể được tạo ra không nhất thiết ngay từ đầu phải có isotyp này, đúng hơn là kháng thể khi được tạo ra sẽ có isotyp bất kỳ và kháng thể có thể chuyển đổi isotyp bằng cách liên kết các gen vùng V được tách dòng phân tử hoặc cADN vào các gen vùng ổn định được tách dòng phân tử trong các vectơ biểu hiện thích hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử thông thường, mà đã biết trong lĩnh vực và sau đó biểu hiện các kháng thể trong các tế bào chủ bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này. Kháng thể chuyển đổi-isotyp cũng có thể có vùng Fc mà đã được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền phân tử để có ADCC ưu việt hơn so với các biến thể có trong tự nhiên (Shields và các đồng tác giả, J Biol Chem., 276, 6591-6604) và được biểu hiện tái tổ hợp trong các tế bào chủ bằng cách sử dụng các kỹ thuật

đã biết trong lĩnh vực này. Các kỹ thuật này bao gồm sử dụng các kỹ thuật tái tổ hợp trực tiếp (xem, ví dụ Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 4,816,397), kỹ thuật dung hợp tế bào-tế bào (xem, ví dụ các Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 5,916,771 và 6,207,418), trong số nhiều kỹ thuật khác. Trong kỹ thuật dung hợp tế bào-tế bào, điều chế u tuỷ hoặc dòng tế bào khác như CHO mà có chuỗi nặng có isotyp mong muốn bất kỳ và điều chế u tuỷ hoặc dòng tế bào khác như CHO có chuỗi nhẹ. Sau đó, các tế bào này có thể được dung hợp và có thể phân lập dòng tế bào biểu hiện kháng thể nguyên vẹn. Ví dụ, kháng thể IgG4 kháng HER3 của người, mà có khả năng liên kết mong muốn với kháng nguyên HER3, có thể dễ dàng chuyển đổi isotyp để tạo ra isotyp IgG1 của người hoặc IgG3 của người, đồng thời vẫn có cùng một vùng thay đổi (vùng này xác định tính đặc hiệu của kháng thể này và một phần ái lực của nó). Phân tử này khi đó có khả năng liên kết với FcγR trên các tế bào hiệu ứng và tham gia vào ADCC.

Kháng thể thu được này có thể được tinh chế để đồng nhất. Có thể tiến hành tách và tinh chế kháng thể này bằng cách sử dụng phương pháp tách và tinh chế protein thông thường. Ví dụ, có thể tách và tinh chế kháng thể này bằng cách chọn lọc và kết hợp một cách thích hợp các phương pháp sắc ký cột, lọc, siêu lọc, kết tủa bằng muối, thẩm tách, điện di trên gel điều chế, điện di tâm đẳng điện, và phương pháp tương tự (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual, Daniel R. Marshak và các đồng tác giả biên tập, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1996); Antibodies: A Laboratory Manual. Ed Harlow và David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory (1988)), nhưng không chỉ giới hạn ở các phương pháp này.

Ví dụ về phương pháp sắc ký bao gồm sắc ký ái lực, sắc ký trao đổi ion, sắc ký kỵ nước, sắc ký lọc gel, sắc ký pha đảo và sắc ký hấp phụ.

Có thể tiến hành sắc ký bằng cách sử dụng sắc ký lỏng, như HPLC hoặc FPLC.

Để làm cột sử dụng trong sắc ký ái lực, có thể lấy ví dụ là cột Protein A và cột Protein G. Ví dụ, đối với cột sử dụng Protein A, có thể lấy ví dụ là Hyper D, POROS, Sepharose FF (Pharmacia Corp.) và các cột tương tự.

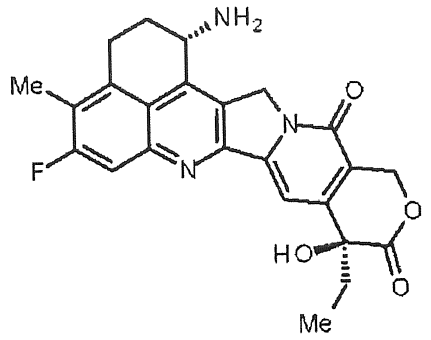
Ngoài ra, bằng cách sử dụng chất mang có kháng nguyên được cố định trên chất mang này, cũng có thể tinh chế kháng thể bằng cách sử dụng tính liên kết của kháng thể này với kháng nguyên.

Hợp chất kháng khối u

Hợp chất kháng khối u sẽ sẽ liên hợp với thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế được mô tả. Hợp chất kháng khối u sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn cụ thể nếu hợp chất có tác dụng kháng khối u và nhóm thế hoặc cấu trúc một phần cho phép nối với cấu trúc liên kết. Khi một phần hoặc toàn bộ liên kết của hợp chất kháng khối u được phân giải trong các tế bào khối u, nhóm hợp chất kháng khối u được giải phóng thể hiện tác dụng kháng khối u. Khi liên kết này được phân giải ở vị trí nối với dược chất, hợp chất kháng khối u được giải phóng ở cấu trúc không được biến đổi của nó để thể hiện tác dụng kháng khối u vốn có của nó.

Đối với hợp chất kháng khối u được sử dụng trong sáng chế, tốt hơn là sử dụng exatecan, một dẫn xuất camptothexin ((1S,9S)-1-amino-9-etyl-5-flo-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-metyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-10,13(9H,15H)-dion có công thức dưới đây).

(Công thức 16)



Mặc dù có tác dụng kháng khối u vượt trội, exatecan không được đưa ra thị trường làm thuốc kháng khối u. Hợp chất này có thể thu được dễ dàng bằng phương pháp đã biết và nhóm amino ở vị trí 1 tốt hơn là được sử dụng làm vị trí nối với cấu trúc liên kết. Ngoài ra, exatecan cũng có thể được giải phóng trong các tế bào khối u đồng thời phần thành phần liên kết vẫn liên kết liền với nó. Tuy nhiên, hợp chất vượt trội ở chỗ thể hiện tác dụng kháng khối u ngay cả ở cấu trúc này.

Do exatecan có cấu trúc camptothexin, đã biết là cân bằng dịch chuyển về phía cấu trúc với vòng lacton đóng (vòng đóng) trong môi trường nước axit (ví dụ, pH=3 hoặc tương tự) nhưng cấu trúc này dịch chuyển về phía cấu trúc với vòng lacton mở (vòng mở) trong môi trường nước bazơ (ví dụ, pH = 10 hoặc tương tự). Thể liên hợp dược chất được đưa vào với gốc exatecan tương ứng với cấu trúc vòng đóng và cấu trúc vòng mở

được cho là có cùng tác dụng kháng khối u và tất nhiên là dạng cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc này là thuộc phạm vi của sáng chế.

Ví dụ về các hợp chất kháng khối u khác bao gồm doxorubixin, daunorubixin, mitomyxin C, bleomyxin, xyclocytidin, vincristin, vinblastin, methotrexat, chất kháng khối u gốc platin (cisplatin hoặc dẫn xuất của nó), taxol hoặc dẫn xuất của nó, và camptothexin hoặc dẫn xuất của nó (chất kháng khối u được mô tả trong đơn sáng chế Nhật Bản số 6-87746).

Đối với thể liên hợp kháng thể-dược chất, số phân tử dược chất được liên hợp với mỗi phân tử kháng thể là yếu tố then chốt có ảnh hưởng đến hiệu lực và tính an toàn. Tiến hành sản xuất thể liên hợp kháng thể-dược chất bằng cách xác định điều kiện phản ứng bao gồm lượng nguyên liệu thô và chất phản ứng sử dụng cho phản ứng sao cho có số phân tử dược chất được liên hợp không đổi, hỗn hợp chứa số các phân tử dược chất được liên hợp khác nhau thường thu được khác với phản ứng hoá học của hợp chất phân tử lượng thấp. Số lượng các dược chất được liên hợp trong một phân tử kháng thể được biểu thị hoặc quy định theo giá trị trung bình, nghĩa là số lượng trung bình của phân tử dược chất được liên hợp. Trừ khi có quy định cụ thể khác về nguyên tắc, số lượng của phân tử dược chất được liên hợp nghĩa là giá trị trung bình, trừ trường hợp trong đó thể liên hợp kháng thể-dược chất có số lượng cụ thể phân tử dược chất được liên hợp mà được bao gồm trong hỗn hợp thể liên hợp kháng thể-dược chất có số phân tử dược chất được liên hợp khác.

Số phân tử exatecan được liên hợp với một phân tử kháng thể có thể kiểm soát được, và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp với mỗi kháng thể, nằm trong khoảng từ 1 đến 10 exatecan có thể được liên kết. Tốt hơn là, số phân tử exatecan là từ 2 đến 8, và tốt hơn nữa là từ 3 đến 8. Đồng thời, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thiết kế phản ứng liên hợp một số lượng cần thiết các phân tử dược chất với một phân tử kháng thể dựa trên phần Ví dụ thực hiện sáng chế trong bản mô tả này và có thể thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất với số lượng các phân tử exatecan liên hợp được kiểm soát.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất theo sáng chế không có khả năng xảy ra hiện tượng kết tụ, không tan, phân mảnh, hoặc hiện tượng tương tự, ngay cả khi tăng số lượng phân tử dược chất được liên hợp với mỗi phân tử kháng thể.

Cấu trúc thành phần liên kết

Đối với thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế, cấu trúc thành phần liên kết để liên hợp hợp chất kháng khối u với kháng thể kháng HER3. Thành phần liên kết có cấu trúc dưới đây:

$-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ hoặc $-L^1-L^2-L^P-$,

kháng thể này được nối với đầu tận cùng của L^1 (đầu tận cùng đối diện mà L^2 được nối với đầu này), và hợp chất kháng khối u được nối với nhóm cacbonyl của nhóm $-L^a-(CH_2)n^2-C(=O)-$ hoặc đầu tận cùng C của L^P.

n^1 là số nguyên từ 0 đến 6, tốt hơn là, số nguyên từ 1 đến 5, và tốt hơn nữa là từ 1 đến 3.

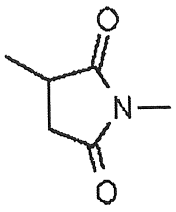
1. L^1

L^1 được biểu diễn bởi cấu trúc nêu dưới đây:

$-$(suxinimit-3-yl-N)$-(CH_2)n^3-C(=O)-$

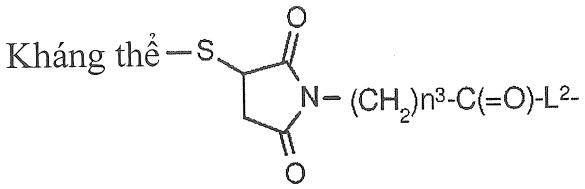
Trong công thức trên, n^3 là số nguyên từ 2 đến 8, và "-(suxinimit-3-yl-N)-" có cấu trúc được biểu thị bằng công thức dưới đây:

(Công thức 17)



Vị trí 3 của cấu trúc một phần nêu trên là vị trí nối với kháng thể kháng HER3. Sự nối với kháng thể này ở vị trí 3 được đặc trưng bởi sự tạo thành liên kết thioete. Nguyên tử nitơ ở vị trí 1 của gốc cấu trúc được kết nối với nguyên tử cacbon của metylen có mặt trong thành phần liên kết bao gồm cấu trúc này. Cụ thể là, $-$(suxinimit-3-yl-N)$-(CH_2)n^3-C(=O)-L^2-$ là cấu trúc được biểu thị bằng công thức dưới đây (trong bản mô tả này, "kháng thể -S-" thu được từ một kháng thể).

(Công thức 18)



Trong công thức này, n^3 là số nguyên từ 2 đến 8, và tốt hơn là từ 2 đến 5.

Ví dụ cụ thể về L^1 bao gồm các nhóm dưới đây.

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-

2. L^2

L^2 có cấu trúc biểu thị bằng công thức dưới đây:

-NH-$(CH_2CH_2$-O$)n^4$-CH_2CH_2-C(=O)-

L^2 có thể không có mặt, và trong trường hợp này, L^2 là liên kết đơn. Trong cấu trúc liên kết-dược chất theo sáng chế, cụ thể là, L^P có thể được nối trực tiếp với một dược chất, và trong trường hợp này, L^2 đặc biệt tốt hơn là liên kết đơn. n^4 là số nguyên từ 1 đến 6, và tốt hơn là từ 2 đến 4. L^2 được nối với L^1 ở nhóm amin đầu tận cùng của nó và được nối với L^P ở nhóm cacbonyl của đầu tận cùng đối diện.

Các ví dụ cụ thể về L^2 bao gồm các cấu trúc dưới đây.

-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-,

-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-,

-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-,

-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-,

-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-,

-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-

3. L^P

L^P là gốc peptit bao gồm từ 2 đến 7 axit amin. Cụ thể là, bao gồm gốc oligopeptit trong đó từ 2 đến 7 axit amin được liên kết bằng liên kết peptit. L^P được nối với L^2 ở đầu tận cùng N và được nối với nhóm amin của gốc -NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)- của thành phần liên kết ở đầu tận cùng C.

Axit amin cấu thành L^P không bị giới hạn cụ thể, và ví dụ về các axit amin này bao gồm axit amin kiểu L hoặc D, tốt hơn là axit amin kiểu L. Ngoài ra, có thể là axit amin có cấu trúc như beta-alanin, axit epsilon-aminocaproic, hoặc axit gamma-aminobutyric ngoài axit alpha-amin, ngoài ra, có thể là axit amin loại không có trong tự nhiên được metyl hoá ở vị trí N.

Trình tự axit amin của L^P không bị giới hạn cụ thể, nhưng ví dụ về các axit amin cấu thành bao gồm phenylalanin (Phe; F), tyrosin (Tyr; Y), leuxin (Leu; L), glyxin (Gly; G), alanin (Ala; A), valin (Val; V), lysin (Lys; K), xitrulin (Cit), serin (Ser; S), axit glutamic (Glu; E), và axit aspartic (Asp; D). Trong số các axit amin này, ví dụ được ưu tiên bao gồm phenylalanin, glyxin, valin, lysin, xitrulin, serin, axit glutamic, và axit aspartic. Tuỳ thuộc vào loại axit amin, có thể kiểm soát kiểu giải phóng dược chất. Số lượng axit amin có thể nằm trong khoảng từ 2 đến 7.

Các ví dụ cụ thể về L^P bao gồm các cấu trúc dưới đây.

-GGF-,

-DGGF-,

-(D-)D-GGF-,

-EGGF-,

-GGFG-,

-SGGF-,

-KGGF-,

-DGGFG-,

-GGFGG-,

-DDGGFG-,

-KDGGFG-,

-GGFGGGF-

"(D-)D" ở trên là D-axit aspartic. Ví dụ về L^P được ưu tiên đặc biệt của thể liên hợp kháng thể-dược chất của sáng chế bao gồm gốc peptit -GGFG- và -DGGFG-. Ngoài ra, trong cấu trúc dược chất-thành phần liên kết của sáng chế, L^P có thể được nối trực tiếp với dược chất, và cho trường hợp này, ví dụ được ưu tiên của L^P bao gồm gốc pentapeptit của -DGGFG-.

4. L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-

L^a trong L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)- là cấu trúc -O- hoặc liên kết đơn. n^2 là số nguyên từ 0 đến 5, tốt hơn là, từ 0 đến 3, và tốt hơn nữa là 0 hoặc 1.

Ví dụ về L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)- bao gồm các cấu trúc dưới đây.

-O-CH_2-C(=O)-,

-O-CH_2CH_2-C(=O)-,

-O-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-O-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-O-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-CH_2-C(=O)-,

-CH_2CH_2-C(=O)-,

-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-.

Trong số các cấu trúc này, các cấu trúc có

-O-CH_2-C(=O)-,

-O-CH_2CH_2-C(=O)-

hoặc cấu trúc trong đó L^a là liên kết đơn và n^2 bằng 0 có thể được ưu tiên.

Các ví dụ cụ thể về cấu trúc liên kết được biểu thị bởi -NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)- bao gồm các cấu trúc dưới đây.

-NH-CH_2-C(=O)-,

-NH-CH_2CH_2-C(=O)-,

-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-,

-NH-CH_2CH_2-O-C(=O)-,

-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-,

-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-

Trong số này, tốt hơn nữa là cấu trúc dưới đây.

-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-,

-NH-CH_2CH_2-O-C(=O)-

Đối với thành phần liên kết -NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-, ưu tiên độ dài mạch từ 4 đến 7 nguyên tử, và tốt hơn nữa là các chất có độ dài mạch gồm 5 hoặc 6 nguyên tử.

Đối với thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế, khi thể liên hợp này được chuyển vào bên trong các tế bào khối u, được cho là nhóm thành phần liên kết này bị phân giải và dẫn xuất dược chất có cấu trúc được biểu thị bởi NH_2-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-(NH-DX) được giải phóng để biểu hiện tác dụng kháng khối u. Ví dụ về dẫn xuất kháng khối u thể hiện tác dụng kháng khối u bằng cách giải phóng từ thể liên hợp kháng thể-dược chất theo sáng chế bao gồm dẫn xuất kháng khối u có gốc cấu trúc trong đó đầu tận cùng của cấu trúc này được biểu thị bởi -NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)- của thành phần liên kết là nhóm amin, và đặc biệt ưu tiên các cấu trúc dưới đây.

NH_2-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

NH_2-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

NH_2-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

NH_2-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX).

Đồng thời, trong trường hợp NH_2-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX), được khẳng định

là, cấu trúc amin trong phân tử này không ổn định, cấu trúc này bị tự phân huỷ để giải phóng cấu trúc sau HO-CH_2-C(=O)-(NH-DX). Tốt hơn nếu các hợp chất này cũng được sử dụng làm hợp chất trung gian sản xuất thể liên hợp kháng thể-dược chất theo sáng chế.

Ngoài ra, trong cấu trúc dược chất-thành phần liên kết theo sáng chế, có trường hợp trong đó L^P có thể được nối trực tiếp với dược chất. Trong trường hợp này, khi đầu tận cùng C của L^P là glyxin, thuốc kháng khối u sẽ giải phóng là bản thân exatecan hoặc hợp chất có glyxin được liên kết với nhóm amin của exatecan.

Đối với thể liên hợp kháng thể-dược chất theo sáng chế trong đó exatecan được sử dụng làm dược chất, nhóm cấu trúc dược chất-thành phần liên kết có cấu trúc dưới đây:

-L^1-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-(NH-DX) hoặc

-L^1-L^2-L^P-(NH-DX)

mà kháng thể được nối với cấu trúc này được ưu tiên. Số lượng được liên hợp của gốc cấu trúc dược chất-thành phần liên kết này có thể là từ 1 đến 10 theo số lượng được liên hợp trung bình/kháng thể, tốt hơn là từ 2 đến 8, và tốt hơn nữa là từ 3 đến 8.

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Trong số các cấu trúc này, ưu tiên hơn các cấu trúc dưới đây.

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Ưu tiên hơn nữa là các cấu trúc dưới đây.

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Đặc biệt ưu tiên hơn nữa là các cấu trúc dưới đây.

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX).

Đối với cấu trúc thành phần liên kết để liên hợp kháng thể kháng HER3 và dược chất trong thể liên hợp kháng thể-dược chất theo sáng chế này, thành phần liên kết được ưu tiên có thể được tạo cấu trúc bằng cách nối các cấu trúc được ưu tiên đã nêu cho từng phần của thành phần liên kết nêu trên. Đối với cấu trúc thành phần liên kết, tốt hơn là sử dụng các cấu trúc dưới đây. Đồng thời, đầu tận cùng bên trái của cấu trúc này là vị trí nối với kháng thể và đầu tận cùng bên phải là vị trí nối với dược chất.

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-,

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-.

Trong số các cấu trúc này, ưu tiên hơn các cấu trúc dưới đây.

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-.

Ưu tiên hơn nữa là các cấu trúc dưới đây.

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-.

Đặc biệt ưu tiên là các cấu trúc dưới đây.

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-,

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-.

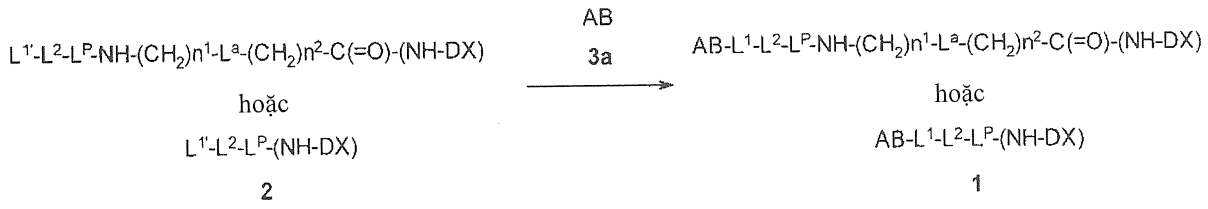
Phương pháp sản xuất

Tiếp theo, các mô tả được đưa ra cho phương pháp đại diện để sản xuất thể liên hợp kháng thể-dược chất theo sáng chế hoặc hợp chất trung gian sản xuất của nó. Đồng thời, các hợp chất được mô tả dưới đây với số hiệu được thể hiện trong từng công thức phản ứng. Cụ thể, các hợp chất này được gọi là "hợp chất có công thức (1)", "hợp chất (1)", hoặc cách gọi tương tự. Các hợp chất có số hiệu nhưng không phải các hợp chất này cũng được mô tả tương tự.

1. Phương pháp sản xuất 1

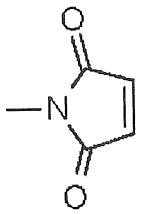
Thể liên hợp kháng thể-dược chất có công thức (1) trong đó kháng thể này được liên hợp với cấu trúc dược chất-thành phần liên kết thông qua thioete có thể được sản xuất, ví dụ bằng phương pháp dưới đây.

(Công thức 19)



(trong công thức này, AB là kháng thể có nhóm sulfhydryl và $L^{1'}$ tương ứng với L^1 có cấu trúc trong đó đầu tận cùng thành phần liên kết được chuyển hoá thành nhóm maleimidyl (công thức được trình bày dưới đây).

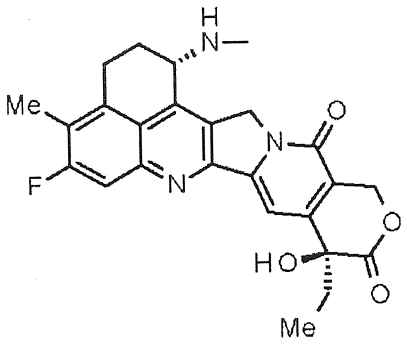
(Công thức 20)



(trong công thức này, nguyên tử nitơ là vị trí nối)

Cụ thể, đây là thành phần liên kết có cấu trúc trong đó, trong cấu trúc L^1 được biểu thị là -(suxinimit-3-yl-N)-$(CH_2)n^2$-C(=O)-, nhóm -(suxinimit-3-yl-N)- nêu trên được chuyển hoá thành nhóm maleimidyl. Ngoài ra, -(NH-DX) là cấu trúc có công thức dưới đây:

(Công thức 21)



và đây là nhóm thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro của nhóm amin ở vị trí 1 của exatecan.)

Ngoài ra, hợp chất có công thức (1) trong công thức phản ứng nêu trên có thể được hiểu là cấu trúc trong đó một gốc cấu trúc từ dược chất đến đầu tận cùng thành phần liên

kết được nối với một kháng thể. Tuy nhiên, việc mô tả này chỉ để thuận tiện, và trên thực tế có nhiều trường hợp, trong đó nhiều nhóm cấu trúc nêu trên được nối với một phân tử kháng thể. Nguyên tắc này cũng áp dụng cho phần mô tả phương pháp sản xuất được mô tả sau đây.

Cụ thể, có thể sản xuất thể liên hợp kháng thể-dược chất (1) bằng cách cho hợp chất (2), có thể thu được bằng phương pháp được mô tả dưới đây, phản ứng với kháng thể (3a) có nhóm sulfhydryl.

Kháng thể (3a) có nhóm sulfhydryl có thể thu được bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này (Hermanson, G.T., Bioconjugate Techniques, các trang 56-136, các trang 456-493, Academic Press (1996)). Các ví dụ bao gồm: chất phản ứng Traut được cho phản ứng với nhóm amin của kháng thể; N-suxinimidyl S-axetylthioalkanoat được cho phản ứng với nhóm amin của kháng thể, sau đó cho phản ứng với hydroxylamin; sau khi phản ứng với N-suxinimidyl 3-(pyridyldithio)propionat, cho phản ứng với chất khử; kháng thể được cho phản ứng với chất khử như dithiothreitol, 2-mercaptoetanol, và tris(2-carboxyetyl)phosphin hydroclorua (TCEP) để khử liên kết disulfua ở phần bản lề trong kháng thể để tạo thành nhóm sulfhydryl, nhưng không chỉ giới hạn ở cách này.

Cụ thể, bằng cách sử dụng từ 0,3 đến 3 đương lượng mol của TCEP làm chất khử của mỗi liên kết disulfua ở phần bản lề trong kháng thể và cho phản ứng với kháng thể này trong dung dịch đệm chứa tác nhân tạo chelat, có thể thu được kháng thể trong đó các liên kết disulfua ở phần bản lề trong kháng thể này được khử một phần hoặc hoàn toàn. Ví dụ về tác nhân tạo chelat bao gồm axit etylendiamin tetraaxetic (EDTA) và axit dietylentriamin pentaaxetic (DTPA). Chất này có thể được sử dụng ở nồng độ từ 1 mM đến 20 mM. Ví dụ về dung dịch đệm được sử dụng bao gồm dung dịch chứa natri phosphat, natri borat, hoặc natri axetat. Cụ thể, bằng cách cho kháng thể này phản ứng với TCEP ở nhiệt độ từ 4°C đến 37°C trong từ 1 đến 4 giờ, có thể thu được kháng thể (3a) có các nhóm sulfhydryl được khử một phần hoặc hoàn toàn.

Đồng thời, bằng cách tiến hành phản ứng cộng nhóm sulfhydryl với nhóm dược chất-thành phần liên kết, nhóm dược chất-thành phần liên kết có thể được liên hợp thông qua liên kết thioete.

Bằng cách sử dụng từ 2 đến 20 đương lượng mol của hợp chất (2) với mỗi kháng thể (3a) có nhóm sulfhydryl, có thể tạo ra thể liên hợp kháng thể-dược chất (1) trong đó

từ 2 đến 8 phân tử dược chất được liên hợp với mỗi kháng thể. Cụ thể, sẽ là đủ khi thêm dung dịch chứa hợp chất (2) được hoà tan trong đó vào dung dịch đệm chứa kháng thể (3a) có nhóm sulfhydryl để phản ứng. Trong bản mô tả này, ví dụ về dung dịch đệm có thể được sử dụng bao gồm dung dịch natri axetat, natri phosphat, và natri borat. Độ pH cho phản ứng là từ 5 đến 9, và tốt hơn nữa nếu tiến hành phản ứng ở độ pH gần 7. Ví dụ về các dung môi hoà tan hợp chất (2) bao gồm dung môi hữu cơ như dimetyl sulfoxit (DMSO), dimetylformamit (DMF), dimetylaxetamit (DMA), và N-metyl-2-pyrolidon (NMP).

Tiến hành phản ứng bằng cách thêm dung dịch hữu cơ chứa hợp chất (2) được hoà tan trong đó ở nồng độ từ 1 đến 20% thể tích/thể tích vào dung dịch đệm chứa kháng thể (3a) có nhóm sulfhydryl. Nhiệt độ phản ứng là từ 0 đến 37°C, tốt hơn nữa là từ 10 đến 25°C, và thời gian phản ứng là từ 0,5 đến 2 giờ. Làm dừng phản ứng bằng cách khử tính phản ứng của hợp chất chưa phản ứng (2) bằng chất chứa thiol. Ví dụ về chất chứa thiol bao gồm xystein và N-axetyl-L-xystein (NAC). Cụ thể hơn là, dừng phản ứng bằng cách bổ sung từ 1 đến 2 đương lượng mol NAC vào hợp chất (2), ủ ở nhiệt độ trong phòng trong từ 10 đến 30 phút.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (1) thu được sau khi được cô có thể đem đi trao đổi đệm, tinh chế và đo nồng độ kháng thể và số lượng phân tử dược chất trung bình được liên hợp với mỗi phân tử kháng thể theo quy trình chung được mô tả dưới đây, để nhận dạng thể liên hợp kháng thể-dược chất (1).

Quy trình chung A: Nồng độ dung dịch nước chứa kháng thể hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất

Cho dung dịch chứa kháng thể hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất vào ống Amicon Ultra (50,000 MWCO, Millipore Corporation), và dung dịch chứa kháng thể hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất được cô bằng cách ly tâm (ly tâm trong từ 5 đến 20 phút ở tốc độ từ 2000 G đến 3800 G) bằng cách sử dụng máy ly tâm (Allegra X-15R, Beckman Coulter, Inc.)

Quy trình chung B: Đo nồng độ kháng thể

Bằng cách sử dụng máy phát hiện UV (Nanodrop 1000, Thermo Fisher Scientific Inc.), tiến hành đo nồng độ kháng thể theo phương pháp được đưa ra bởi nhà sản xuất. Ở đây, có thể ước tính hệ số hấp thụ 280 nm từ trình tự axit amin của một kháng thể

bằng cách sử dụng phương pháp tính toán đã biết (Protein Science, 1995, vol. 4, 2411-2423), và sử dụng hệ số hấp thụ 280 nm khác nhau cho từng kháng thể (từ 1,3 $mLmg^{-1}cm^{-1}$ đến 1,8 $mLmg^{-1}cm^{-1}$). Trong trường hợp U1-59, hệ số hấp thụ ở 280 nm bằng 1,768 $mLmg^{-1}cm^{-1}$ được sử dụng làm giá trị ước tính theo trình tự axit amin của nó.

Quy trình chung C: Trao đổi đệm cho kháng thể

Cột NAP-25 (Cat. No.17-0852-02, GE Healthcare Japan Corporation) sử dụng chất mang Sephadex G-25 được cân bằng bằng đệm phosphat (10 mM, pH = 6,0; được gọi là PBS6.0/EDTA trong bản mô tả này) chứa natri clorua (137 mM) và axit etylen diamin tetraaxetic (EDTA, 5 mM) theo phương pháp được đưa ra bởi nhà sản xuất. Nạp dung dịch nước chứa kháng thể với lượng 2,5 mL vào cột NAP-25 đơn, và sau đó phân đoạn (3,5 mL) được rửa giải bằng 3,5 mL PBS6.0/EDTA được thu lại. Cô phân đoạn thu được theo Quy trình chung A. Sau khi đo nồng độ của kháng thể bằng cách sử dụng Quy trình chung B, điều chỉnh nồng độ của kháng thể này đến 10 mg/mL bằng cách sử dụng PBS6.0/EDTA.

Quy trình chung D: Tinh chế thể liên hợp kháng thể-dược chất

Cân bằng cột NAP-25 bằng dung dịch đệm axetat chứa sorbitol (5%) (10 mM, pH=5,5; được gọi là ABS trong bản mô tả này). Nạp dung dịch phản ứng trong nước chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất (khoảng 2,5 mL) vào cột NAP-25, và sau đó rửa giải bằng đệm với lượng được đưa ra bởi nhà sản xuất để thu phân đoạn kháng thể. Bằng cách tiến hành quy trình tinh chế lọc gel, trong đó phân đoạn đã thu nêu trên được nạp lại vào cột NAP-25 và rửa giải bằng đệm, lặp lại tổng cộng từ 2 đến 3 lần, thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất không chứa thành phần liên kết không được liên hợp-dược chất và hợp chất phân tử lượng thấp (tris(2-carboxyetyl)phosphin hydroclorua(TCEP), N-axetyl-L-xystein (NAC), và dimetyl sulfoxit).

Quy trình chung E: Đo nồng độ kháng thể trong thể liên hợp kháng thể-dược chất và số lượng trung bình của phân tử dược chất được liên hợp với mỗi phân tử kháng thể (1)

Nồng độ dược chất được liên hợp trong thể liên hợp kháng thể-dược chất có thể được tính toán bằng cách đo độ hấp thụ UV của dung dịch nước chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất ở hai bước sóng 280 nm và 370 nm, sau đó tính toán như được trình bày dưới đây.

Do độ hấp thụ tổng ở bước sóng bất kỳ là bằng tổng độ hấp thụ của mỗi loại hoá chất hấp thụ ánh sáng có mặt trong đó (tính cộng hợp độ hấp thụ), khi hệ số hấp thụ mol của kháng thể và dược chất không thay đổi và sau khi liên hợp giữa kháng thể và dược chất, nồng độ kháng thể và nồng độ dược chất trong thể liên hợp kháng thể-dược chất được biểu thị bằng các phương trình dưới đây.

$$A_{280} = A_{D,280} + A_{A,280} = E_{D,280}C_D + E_{A,280}C_A \qquad \text{Phương trình (1)}$$

$$A_{370} = A_{D,370} + A_{A,370} = E_{D,370}C_D + E_{A,370}C_A \qquad \text{Phương trình (2)}$$

Trong phương trình nêu trên, A_{280} là độ hấp thụ của dung dịch nước chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất ở 280 nm, A_{370} là độ hấp thụ của dung dịch nước chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất ở 370 nm, $A_{A,280}$ là độ hấp thụ của kháng thể ở 280 nm, $A_{A,370}$ là độ hấp thụ của kháng thể ở 370 nm, $A_{D,280}$ là độ hấp thụ của tiền chất liên hợp ở 280 nm, $A_{D,370}$ là độ hấp thụ của tiền chất liên hợp ở 370 nm, $E_{A,280}$ là hệ số hấp thụ mol của kháng thể ở 280 nm, $E_{A,370}$ là hệ số hấp thụ mol của kháng thể ở 370 nm, $E_{D,280}$ là hệ số hấp thụ mol của tiền chất liên hợp ở 280 nm, $E_{D,370}$ là hệ số hấp thụ mol của tiền chất liên hợp ở 370 nm, C_A là nồng độ kháng thể trong thể liên hợp kháng thể-dược chất, và C_D là nồng độ dược chất trong thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Đối với $E_{A,280}$, $E_{A,370}$, $E_{D,280}$, và $E_{D,370}$ trong các phương trình nêu trên, sử dụng các giá trị được ước tính trước đó (giá trị ước tính dựa trên tính toán hoặc dựa trên giá trị đo thu được bằng phép đo UV hợp chất). Ví dụ, $E_{A,280}$ có thể được ước tính từ trình tự axit amin của kháng thể bằng cách sử dụng phương pháp tính toán đã biết (Protein Science, 1995, tập 4, 2411-2423). $E_{A,370}$ thường bằng 0. Trong trường hợp U1-59, $E_{A,280}$ = 259400 được sử dụng làm giá trị được ước tính theo trình tự axit amin của nó. $E_{D,280}$ và $E_{D,370}$ có thể thu được dựa trên định luật Lambert-Beer (Độ hấp thụ = nồng độ mol × hệ số hấp thụ mol × chiều dày của cuvet đo) bằng cách xác định độ hấp thụ của dung dịch trong đó tiền chất liên hợp sẽ được sử dụng được hoà tan ở nồng độ mol nhất định. Bằng cách đo A_{280} và A_{370} của dung dịch nước chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất và giải đồng thời phương trình (1) và (2) bằng cách sử dụng các giá trị này, có thể thu được C_A và C_D. Ngoài ra, bằng cách lấy C_D chia cho C_A, có thể thu được số lượng liên kết dược chất trung bình với mỗi kháng thể.

Theo sáng chế, phương pháp xác định số lượng trung bình các phân tử dược chất được liên hợp với mỗi kháng thể được mô tả ở trên được gọi là "phương pháp UV".

Quy trình chung F: Đo số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp/phân tử kháng thể trong thể liên hợp kháng thể-dược chất - (2)

Cũng có thể xác định số lượng trung bình các phân tử dược chất được liên hợp với mỗi phân tử kháng thể trong thể liên hợp kháng thể-dược chất bằng phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) bằng cách sử dụng phương pháp dưới đây, ngoài Quy trình chung E nêu trên.

F-1. Chuẩn bị mẫu cho phân tích HPLC (Khử thể liên hợp kháng thể-dược chất)

Trộn dung dịch thể liên hợp kháng thể-dược chất (khoảng 1 mg/mL, 60 uL ("u" là "micro")) với dung dịch nước chứa dithiothreitol (DTT) (100 mM, 15 uL). Bằng cách ủ hỗn hợp này ở 37°C trong 30 phút, cắt được liên kết disulfua giữa các chuỗi L và H của thể liên hợp kháng thể-dược chất. Mẫu thu được được sử dụng trong phân tích HPLC.

F-2. Phân tích HPLC

Tiến hành phân tích HPLC trong điều kiện đo dưới đây.

Máy HPLC: máy Agilent 1290 HPLC (Agilent Technologies)

Bộ phát hiện: Đo phổ hấp phụ tử ngoại (bước sóng đo: 280 nm)

Cột: PLRP-S (2,1×50 mm, 8 um, 1000 Å; Agilent Technologies, P/N PL1912-1802)

Nhiệt độ cột: 80°C

Pha động A: dung dịch nước axit trifloaxetic (TFA) 0,04%

Pha động B: dung dịch axetonitril chứa TFA 0,04%

Chương trình gradien: 29%-36% (0 phút -12,5 phút), 36%-42% (12,5-15 phút), 42%-29% (15 phút -15,1 phút), 29%-29% (15,1 phút -25 phút)

Tiêm mẫu: 15 uL

F-3. Phân tích dữ liệu

(F-3-1) So với các chuỗi L (L_0) và H (H_0) của kháng thể không được liên hợp, chuỗi L được liên hợp dược chất (chuỗi L được liên kết với một phân tử dược chất: L_1) và chuỗi H được liên hợp-dược chất (chuỗi H được liên kết với một phân tử dược chất: H_1, chuỗi H được liên kết với hai phân tử dược chất: H_2, chuỗi H được liên kết với ba

phân tử dược chất: H_3) thể hiện tính kỵ nước cao hơn, tỷ lệ với số lượng của phân tử dược chất được liên hợp và do đó có thời gian lưu lớn hơn. Do đó các chuỗi này được rửa giải theo thứ tự L_0 và L_1 hoặc H_0, H_1, H_2, và H_3. Pic phát hiện được gán cho chuỗi bất kỳ trong số L_0, L_1, H_0, H_1, H_2, và H_3 bằng cách so sánh thời gian lưu với L_0 và H_0.

(F-3-2) Do thành phần liên kết dược chất có độ hấp thụ UV, các giá trị diện tích pic được hiệu chỉnh theo số lượng của các phân tử thành phần liên kết dược chất được liên hợp theo công thức dưới đây bằng cách sử dụng hệ số hấp thụ mol của chuỗi L hoặc chuỗi H và thành phần liên kết dược chất.

Công thức toán 1

Giá trị hiệu chỉnh của diện tích pic của chuỗi L (*Li*)

$$= \text{Diện tích pic} \times \frac{\text{Hệ số hấp thụ mol của chuỗi L}}{\text{Hệ số hấp thụ mol của chuỗi L} + \text{Số phân tử dược chất được liên hợp x Hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất}}$$

Công thức toán 2

Giá trị hiệu chỉnh của diện tích pic của chuỗi H (*Hi*)

$$= \text{Diện tích pic} \times \frac{\text{Hệ số hấp thụ mol của chuỗi H}}{\text{Hệ số hấp thụ mol của chuỗi H} + \text{Số phân tử dược chất được liên hợp x Hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất}}$$

Ở đây, giá trị được ước tính từ trình tự axit amin của chuỗi L hoặc chuỗi H của mỗi kháng thể bằng cách sử dụng phương pháp tính toán đã biết (Protein Science, 1995, tập 4, 2411-2423) có thể được sử dụng làm hệ số hấp thụ mol (280 nm) của chuỗi L hoặc chuỗi H của mỗi kháng thể. Trong trường hợp U1-59, hệ số hấp thụ mol bằng 34690 và hệ số hấp thụ mol bằng 95000 lần lượt được sử dụng làm giá trị ước tính cho các chuỗi L và H, theo trình tự axit amin của nó. Hệ số hấp thụ mol (280 nm) đo được trên thực tế của một hợp chất trong đó nhóm maleimit đã được chuyển đổi thành suxinimit thioete bằng cách cho lần lượt thành phần liên kết dược chất phản ứng với mercaptoetanol hoặc N-axetylxystein được sử dụng làm hệ số hấp thụ mol (280 nm) của thành phần liên kết dược chất.

(F-3-3) Tỷ lệ diện tích pic (%) của mỗi chuỗi được tính toán cho tổng các giá trị

hiệu chỉnh của các diện tích pic.

Công thức toán 3

$$\text{Tỷ lệ diện tích pic của chuỗi L} = \frac{A_{Li}}{A_{L0}+A_{L1}} \times 100$$

$$\text{Tỷ lệ diện tích pic của chuỗi H} = \frac{A_{Hi}}{A_{H0}+A_{H1}+A_{H2}+A_{H3}} \times 100$$

Các giá trị hiệu chỉnh của diện tích pic tương ứng của A_{Li}, A_{Hi}:L_i, H_i

(F-3-4) Số lượng trung bình các phân tử dược chất được liên hợp với mỗi phân tử kháng thể trong thể liên hợp kháng thể-dược chất được tính theo công thức dưới đây.

Số lượng trung bình các phân tử dược chất được liên hợp = (tỷ lệ diện tích pic L_0 x 0 + tỷ lệ diện tích pic L_0 x 1 + tỷ lệ diện tích pic H_0 x 0 + tỷ lệ diện tích pic H_1 x 1 + tỷ lệ diện tích pic H_2 x 2 + tỷ lệ diện tích pic H_3 x 3) / 100 x 2

Sau đây, các hợp chất sản xuất trung gian được sử dụng trong Phương pháp sản xuất 1 được mô tả. Hợp chất được biểu thị bằng công thức (2) trong phương pháp sản xuất 1 là hợp chất có công thức dưới đây:

(maleimit-N-yl)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-(NH-DX) hoặc

(maleimit-N-yl)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-L^2-L^P-(NH-DX).

Trong công thức này,

n^3 là số nguyên từ 2 đến 8,

L^2 là-NH-$(CH_2CH_2$-O$)n^4$-CH_2CH_2-C(=O)- hoặc liên kết đơn,

trong đó n^4 là số nguyên từ 1 đến 6,

L^P là gốc peptit bao gồm từ 2 đến 7 axit amin được chọn từ phenylalanin, glyxin, valin, lysin, xitrulin, serin, axit glutamic, và axit aspartic,

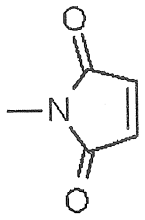
n^1 là số nguyên từ 0 đến 6,

n^2 là số nguyên từ 0 đến 5,

L^a là -O- hoặc liên kết đơn,

(maleimit-N-yl)- là nhóm maleimidyl (nhóm 2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl) có công thức dưới đây:

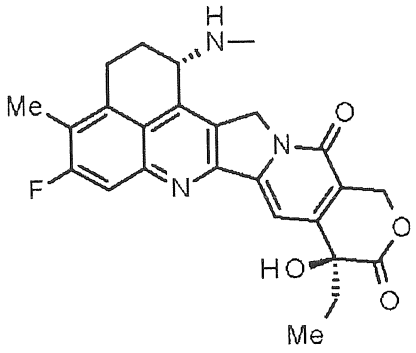
(Công thức 22)



trong đó nguyên tử nitơ là vị trí nối, và

-(NH-DX) là nhóm có công thức dưới đây:

(Công thức 23)



trong đó nguyên tử nitơ của nhóm amin ở vị trí 1 là vị trí nối.

Đối với gốc peptit L^P, các gốc bao gồm axit amin được chọn từ phenylalanin, glyxin, valin, lysin, xitrulin, serin, axit glutamic, và axit aspartic được ưu tiên làm chất trung gian sản xuất. Trong số gốc peptit L^P, các gốc bao gồm 4 hoặc 5 axit amin được ưu tiên làm chất trung gian sản xuất. Cụ thể hơn là, các gốc trong đó L^P là gốc tetrapeptit -GGFG- hoặc pentapeptit -DGGFG- được ưu tiên làm chất trung gian sản xuất, tốt hơn nữa là -GGFG-.

Ngoài ra, đối với $-NH-(CH_2)n^1-L^a-(CH_2)n^2-$, các gốc có $-NH-CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2-O-CH_2-$, hoặc $-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-$ được ưu tiên làm chất trung gian sản xuất. Hợp chất $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2-O-CH_2-$, hoặc $-NH-CH_2CH_2-O-CH_2$ được ưu tiên hơn.

Đối với n^3, các gốc trong đó n là số nguyên từ 2 đến 8 được ưu tiên làm chất trung gian sản xuất.

Đối với L^2, các gốc trong đó L^2 là liên kết đơn hoặc $-NH-(CH_2CH_2-O)n^4-CH_2CH_2-C(=O)-$ và n^4 là số nguyên từ 2 đến 4 được ưu tiên làm chất trung gian sản xuất.

Ngoài ra, các gốc trong đó n^3 là số nguyên từ 2 đến 5, L^2 là liên kết đơn, và -NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$- là -NH-CH_2CH_2-, -NH-$CH_2CH_2CH_2$-, -NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -NH-CH_2-O-CH_2-, hoặc -NH-CH_2CH_2-O-CH_2- được ưu tiên làm chất trung gian sản xuất. Ngoài ra, được ưu tiên hơn là các gốc trong đó -NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$- là -NH-CH_2CH_2-, -NH-$CH_2CH_2CH_2$-, -NH-CH_2-O-CH_2-, hoặc -NH-CH_2CH_2-O-CH_2-. Ngoài ra, ưu tiên các gốc trong đó n^3 là số nguyên 2 hoặc 5.

Ngoài ra, các gốc trong đó n^3 là số nguyên từ 2 đến 5, L^2 là -NH-$(CH_2CH_2$-O$)n^4$-CH_2CH_2-C(=O)-, n^4 là số nguyên từ 2 đến 4, và -NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$- là -NH-CH_2CH_2-, -NH-$CH_2CH_2CH_2$-, -NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -NH-CH_2-O-CH_2-, hoặc -NH-CH_2CH_2-O-CH_2- được ưu tiên làm chất trung gian sản xuất. Được ưu tiên hơn trong số đó là các gốc trong đó n^4 là số nguyên bằng 2 hoặc 4. Ngoài ra, ưu tiên các gốc trong đó -NH-$(CH_2)n^1$-L^a- là -NH-$CH_2CH_2CH_2$-, -NH-CH_2-O-CH_2-, hoặc -NH-CH_2CH_2-O-CH_2-.

Các ví dụ được ưu tiên về các hợp chất trung gian hữu ích để sản xuất hợp chất của sáng chế bao gồm các hợp chất được nêu ví dụ dưới đây:

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-

(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-

C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX), hoặc

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Bằng phản ứng giữa hợp chất dược chất-thành phần liên kết được chọn từ nhóm các hợp chất trung gian nêu trên với kháng thể kháng HER3 hoặc dẫn xuất có tính phản ứng của nó, có thể tạo thành liên kết thioete ở nhóm liên kết disulfua có mặt ở phần bản lề của kháng thể kháng HER3, và do đó, có thể sản xuất thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế. Trong trường hợp này, tốt hơn là sử dụng kháng thể kháng HER3. Đặc biệt ưu tiên dẫn xuất có tính phản ứng thu được bằng cách khử kháng thể kháng HER3.

Dưới đây là hợp chất được ưu tiên hơn làm hợp chất trung gian sản xuất.

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Ngoài ra, trong nhóm hợp chất trung gian nêu trên, các hợp chất trung gian có công thức dưới đây là hợp chất được ưu tiên:

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX), hoặc

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

Đặc biệt ưu tiên là các hợp chất có công thức dưới đây:

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

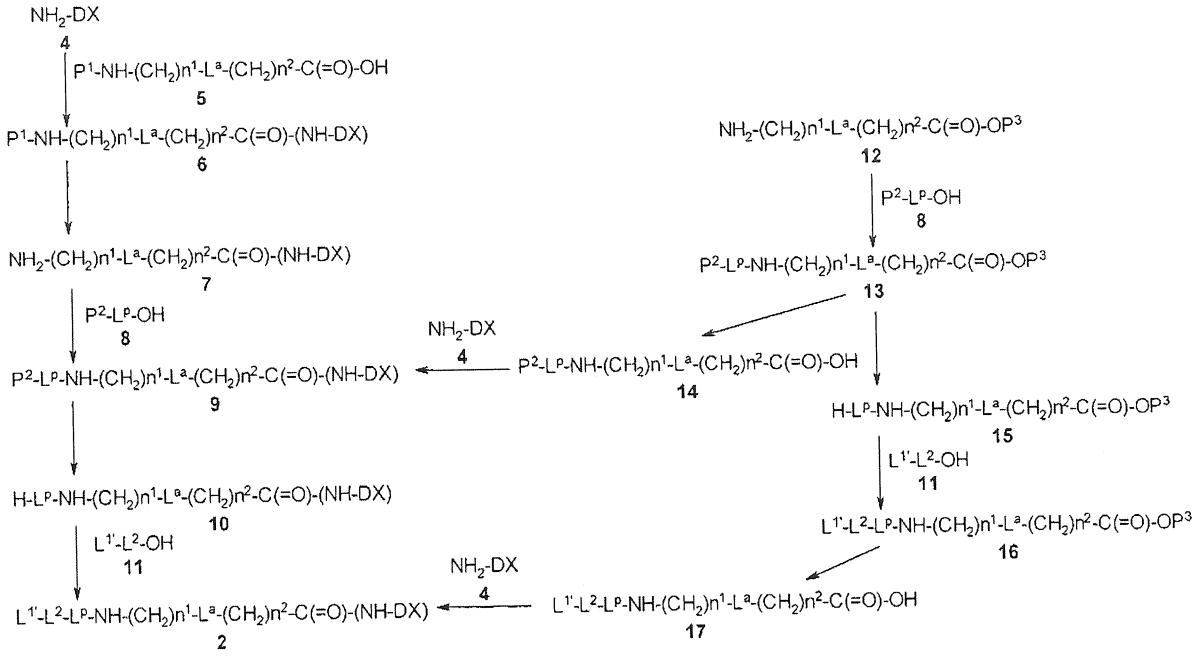
(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX), hoặc

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX).

2. Phương pháp sản xuất 2

Hợp chất có công thức (2) hoặc muối dược dụng của nó sử dụng làm hợp chất trung gian trong phương pháp sản xuất nêu trên có thể được sản xuất, ví dụ bằng phương pháp dưới đây.

(Công thức 24)



(trong công thức này, $L^{1'}$ tương ứng với L^1 có cấu trúc trong đó đầu tận cùng được chuyển hoá thành nhóm maleimidyl và P^1, P^2, và P^3 là nhóm bảo vệ).

Hợp chất (6) có thể được sản xuất bằng cách tạo dẫn xuất axit carboxylic (5) thành este có hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và, với sự có mặt của bazơ, cho hợp chất này phản ứng với NH_2-DX (chỉ exatecan; tên hoá học: (1S,9S)-1-amino-9-etyl-5-flo-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-metyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-10,13(9H,15H)-dion) (4) hoặc muối dược dụng của nó.

Các chất phản ứng và điều kiện phản ứng thường được sử dụng để tổng hợp peptit

có thể được sử dụng cho phản ứng này. Có nhiều loại este hoạt tính, ví dụ, có thể được sản xuất bằng cách cho các phenol như p-nitrophenol, N-hydroxy benzotriazol, N-hydroxy suxinimit, hoặc phenol tương tự, phản ứng với axit carboxylic (5) sử dụng chất ngưng tụ như N,N'-dixyclohexylcarbodiimit hoặc 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua; ngoài ra, cũng có thể sản xuất este hoạt tính bằng cách cho axit carboxylic (5) phản ứng với pentaflophenyl trifloaxetat hoặc chất tương tự; bằng cách cho axit carboxylic (5) phản ứng với 1-benzotriazolyl oxytripyrolidinophosphoni hexaflophosphit; cho axit carboxylic (5) phản ứng với dietyl xyanophosphonat (phương pháp Shioiri); cho axit carboxylic (5) phản ứng với triphenylphosphin và 2,2'-dipyridyl disulfua (phương pháp Mukaiyama); cho axit carboxylic (5) phản ứng với dẫn xuất triazin như 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua (DMTMM); hoặc chất tương tự. Ngoài ra, cũng có thể tiến hành phản ứng bằng, ví dụ, phương pháp axit halogenua theo đó xử lý axit carboxylic (5) với axit halogenua như thionyl clorua và oxalyl clorua với sự có mặt của bazơ.

Bằng cách cho este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc axit halogenua của axit carboxylic (5) thu được nêu trên phản ứng với hợp chất (4) với sự có mặt của bazơ thích hợp trong dung môi trơ ở nhiệt độ phản ứng từ -78°C đến 150°C, có thể sản xuất hợp chất (6). Đồng thời, "dung môi trơ" chỉ dung môi không ức chế phản ứng mong muốn trong đó dung môi này được sử dụng.

Các ví dụ cụ thể về bazơ được sử dụng cho từng bước phản ứng nêu trên bao gồm cacbonat, alkoxit, hydroxit hoặc hydrit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như natri cacbonat, kali cacbonat, natri etoxit, kali butoxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrit, hoặc kali hydrit; bazơ kim loại hữu cơ có công thức của alkyl lithi như n-butyl lithi, hoặc dialkylamino lithi như lithi diisopropylamit; bazơ kim loại hữu cơ như bissilylamin bao gồm lithi bis(trimetylsilyl)amit; và bazơ hữu cơ như pyridint, 2,6-lutidin, collidin, 4-dimetylaminopyridin, trietylamin, N-metyl morpholin, diisopropyletylamin, và diazabixyclo[5,4,0]undex-7-en (DBU).

Ví dụ về dung môi trơ được sử dụng cho phản ứng của sáng chế bao gồm dung môi hydrocacbon halogen hoá như diclometan, cloroform, và cacbon tetraclorua; dung môi ete như tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan, và dioxan; dung môi hydrocacbon thơm như benzen và toluen; và dung môi amit như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrolidin-2-on. Ngoài các dung môi này, có thể sử dụng

dung môi sulfoxit như dimetyl sulfoxit và sulfolan; dung môi keton như axeton và metyl etyl keton; và dung môi rượu như metanol và etanol trong trường hợp nhất định. Theo cách khác, các dung môi này có thể được sử dụng dưới dạng dung môi hỗn hợp.

Đối với nhóm bảo vệ P^1 của nhóm đầu tận cùng amin của hợp chất (6), nhóm bảo vệ cho nhóm amin thường được sử dụng để tổng hợp peptit, có thể sử dụng ví dụ, nhóm tert-butyloxy cacbonyl, nhóm 9-florenylmetyloxy cacbonyl, và nhóm benzyloxy cacbonyl. Ví dụ về nhóm bảo vệ khác cho nhóm amin bao gồm nhóm alkanoyl như nhóm axetyl; nhóm alkoxycacbonyl như nhóm metoxycacbonyl và nhóm etoxycacbonyl; nhóm arylmetoxy cacbonyl như nhóm parametoxybenzyloxy cacbonyl, và nhóm para (hoặc ortho)nitroybenzyloxy cacbonyl; nhóm arylmetyl như nhóm benzyl và nhóm triphenyl metyl; nhóm aroyl như nhóm benzoyl; và nhóm aryl sulfonyl như nhóm 2,4-dinitrobenzen sulfonyl và nhóm orthonitrobenzen sulfonyl. Có thể lựa chọn nhóm bảo vệ P^1 tuỳ thuộc vào, ví dụ, các tính chất của hợp chất có nhóm amin cần được bảo vệ.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^1 của nhóm đầu tận cùng amin của hợp chất (6) thu được, có thể sản xuất hợp chất (7). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, có thể lựa chọn các chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Hợp chất (9) có thể được sản xuất bằng cách tạo dẫn xuất axit peptit carboxylic (8) có đầu tận cùng N được bảo vệ bằng P^2 thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tượng tự, và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (7) thu được. Các điều kiện phản ứng, chất phản ứng, bazơ, và dung môi trơ được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa axit peptit carboxylic (8) và hợp chất (7) có thể được lựa chọn một cách thích hợp từ các điều kiện để tổng hợp hợp chất (6). Có thể lựa chọn một cách thích hợp nhóm bảo vệ P^2 từ các nhóm được mô tả cho nhóm bảo vệ của hợp chất (6), và việc lựa chọn này có thể dựa trên, ví dụ, các tính chất của hợp chất có nhóm amin cần được bảo vệ. Như thường được sử dụng để tổng hợp peptit, bằng cách lặp lại lần lượt phản ứng và phản ứng khử nhóm bảo vệ của axit amin hoặc peptit cấu thành axit peptit carboxylic (8) để kéo dài mạch, cũng có thể sản xuất hợp chất (9).

Bằng cách khử nhóm bảo vệ P^2 là nhóm bảo vệ cho nhóm amin của hợp chất (9) thu được, có thể sản xuất hợp chất (10). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ, có thể lựa

chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (2) bằng cách tạo dẫn xuất axit carboxylic (11) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (10) thu được. Điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi trơ được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa axit carboxylic (11) và hợp chất (10) có thể được lựa chọn một cách thích hợp từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Cũng có thể sản xuất hợp chất (9), ví dụ bằng phương pháp dưới đây.

Có thể sản xuất hợp chất (13) bằng cách tạo dẫn xuất axit peptit carboxylic (8) có đầu tận cùng N được bảo vệ bằng P^2 thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất amin (12) có nhóm carboxy được bảo vệ bằng P^3 với sự có mặt của bazơ. Điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi trơ được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa axit peptit carboxylic (8) và hợp chất (12) có thể được lựa chọn một cách thích hợp từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Nhóm bảo vệ P^2 cho nhóm amin của hợp chất (13) không bị giới hạn cụ thể nếu là nhóm bảo vệ thường được sử dụng. Cụ thể, ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxyl bao gồm nhóm alkoxymetyl như nhóm metoxymetyl; nhóm arylmetyl như nhóm benzyl, nhóm 4-metoxybenzyl, và nhóm triphenylmetyl; nhóm alkanoyl như nhóm axetyl; nhóm aroyl như nhóm benzoyl; và nhóm silyl như nhóm tert-butyl diphenylsilyl. Nhóm carboxy có thể được bảo vệ bằng este bằng nhóm alkyl như nhóm metyl, nhóm etyl, và nhóm tert-butyl, nhóm alyl, hoặc nhóm arylmetyl như nhóm benzyl. Đối với nhóm amin, có thể đề cập đến nhóm alkyloxy cacbonyl như nhóm tert-butyloxy cacbonyl, nhóm metoxycacbonyl, và nhóm etoxycacbonyl; nhóm arylmetoxy cacbonyl như nhóm alyloxycacbonyl, nhóm 9-florenylmetyloxy cacbonyl, nhóm benzyloxy cacbonyl, nhóm parametoxybenzyloxy cacbonyl, và nhóm para (hoặc ortho)nitroybenzyloxy cacbonyl; nhóm alkanoyl như nhóm axetyl; nhóm arylmetyl như nhóm benzyl và nhóm triphenyl metyl; nhóm aroyl như nhóm benzoyl; và nhóm aryl sulfonyl như nhóm 2,4-dinitrobenzen sulfonyl hoặc nhóm orthonitrobenzen sulfonyl.

Đối với nhóm bảo vệ P^3 cho nhóm carboxy, có thể sử dụng nhóm bảo vệ thường được sử dụng làm nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy trong quá trình tổng hợp hoá hữu cơ,

cụ thể là tổng hợp peptit. Nhóm carboxyl có thể được bảo vệ dưới dạng este bằng nhóm alkyl như nhóm metyl, nhóm etyl, hoặc nhóm tert-butyl, nhóm alyl, và nhóm arylmetyl như nhóm benzyl.

Trong trường hợp này, tốt hơn là nhóm bảo vệ cho nhóm amin và nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy có thể được loại bỏ bằng phương pháp khác hoặc các điều kiện phản ứng khác nhau. Ví dụ, ví dụ đại diện bao gồm tổ hợp trong đó P^2 là nhóm tert-butyloxy cacbonyl và P^3 là nhóm benzyl. Có thể lựa chọn các nhóm bảo vệ từ các nhóm nêu trên tuỳ thuộc vào, ví dụ, các tính chất của hợp chất có nhóm amino và nhóm carboxy cần bảo vệ. Để loại bỏ các nhóm bảo vệ, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^3 cho nhóm carboxy của hợp chất (13) thu được, có thể sản xuất hợp chất (14). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, việc lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (9) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (14) thu được thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho phản ứng với hợp chất (4) với sự có mặt của bazơ. Đối với phản ứng này, cũng có thể sử dụng các chất phản ứng và điều kiện phản ứng thường được sử dụng để tổng hợp peptit, và có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi trơ được sử dụng cho phản ứng này từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Cũng có thể sản xuất hợp chất (2), ví dụ bằng phương pháp dưới đây.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^2 cho nhóm amin của hợp chất (13), có thể sản xuất hợp chất (15). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (16) bằng cách tạo dẫn xuất axit carboxylic (11) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (15) thu được với sự có mặt của bazơ. Điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi trơ được sử dụng để tạo thành liên kết amit giữa axit peptit carboxylic (11) và hợp chất (15) có thể được lựa chọn một cách thích hợp từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

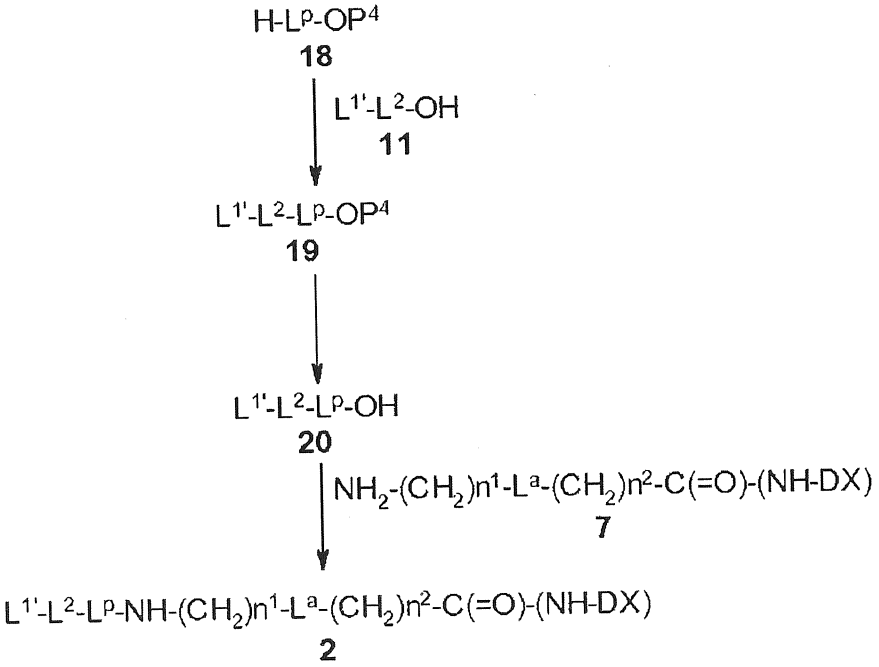
Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy của hợp chất (16) thu được, có thể sản xuất hợp chất (17). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, thực hiện phản ứng tương tự như khử nhóm bảo vệ nhóm carboxy để sản xuất hợp chất (14).

Có thể sản xuất hợp chất (2) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (17) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (4) với sự có mặt của bazơ. Đối với phản ứng này, cũng có thể sử dụng các chất phản ứng và điều kiện phản ứng nói chung được sử dụng để tổng hợp peptit, và có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi trơ được sử dụng cho phản ứng này từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

3. Phương pháp sản xuất 3

Cũng có thể sản xuất hợp chất có công thức (2) được sử dụng làm hợp chất trung gian bằng phương pháp dưới đây.

(Công thức 25)



(trong công thức này, $L^{1'}$ tương ứng với L^1 có cấu trúc trong đó đầu tận cùng được chuyển hoá thành nhóm maleimidyl và P^4 là nhóm bảo vệ).

Có thể sản xuất hợp chất (19) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (11) thành este hoạt

tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với peptit axit carboxylic (18) có đầu tận cùng C được bảo vệ bằng P^4 với sự có mặt của bazơ. Điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi trơ được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa peptit axit carboxylic (18) và hợp chất (11) có thể được lựa chọn một cách thích hợp từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6). Có thể lựa chọn một cách thích hợp nhóm bảo vệ P^4 cho nhóm carboxy của hợp chất (18) từ các nhóm bảo vệ nêu trên.

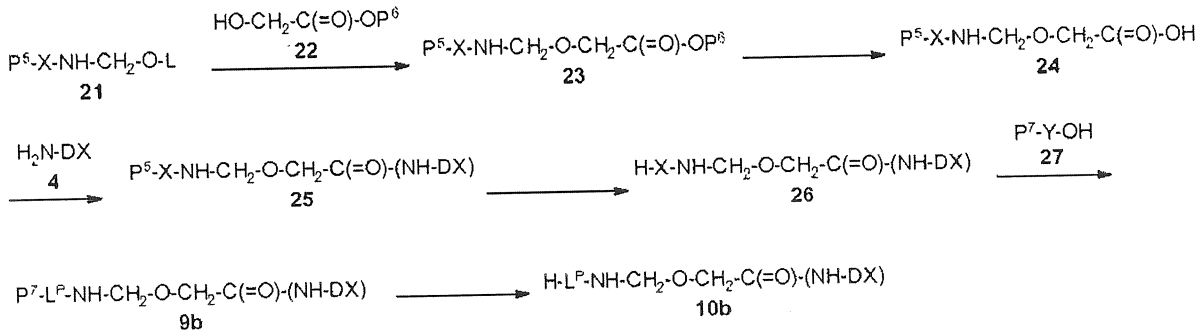
Bằng cách khử nhóm bảo vệ nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy của hợp chất (19) thu được, có thể sản xuất hợp chất (20). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, tiến hành tương tự như phản ứng khử nhóm bảo vệ nhóm carboxy để sản xuất hợp chất (14).

Có thể sản xuất hợp chất (2) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (20) thu được thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (7). Đối với phản ứng này, cũng có thể sử dụng các chất phản ứng và điều kiện phản ứng nói chung được sử dụng để tổng hợp peptit, và có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi trơ được sử dụng cho phản ứng này từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

4. Phương pháp sản xuất 4

Dưới đây, trong phạm vi hợp chất trung gian sản xuất (10) được mô tả trong phương pháp sản xuất 2, phương pháp sản xuất hợp chất (10b) có $n^1 = 1$ và $L^a = 0$ được mô tả chi tiết. Có thể sản xuất hợp chất có công thức (10b), muối hoặc solvat của nó ví dụ theo phương pháp dưới đây.

(Công thức 26)



(trong công thức này, L^P là như được xác định ở trên, L là nhóm axyl bao gồm nhóm alkanoyl như nhóm axetyl hoặc nhóm aroyl như nhóm benzoyl, hoặc là nguyên tử hydro

hoặc nhóm tương tự, X và Y là oligopeptit gồm có từ 1 đến 3 axit amin, P^5 và P^7 là nhóm bảo vệ cho nhóm amin, và P^6 là nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy).

Có thể sản xuất hợp chất có công thức (21) bằng cách sử dụng hoặc áp dụng phương pháp được mô tả trong đơn sáng chế Nhật Bản số 2002-60351 hoặc tài liệu trong lĩnh vực (J. Org. Chem., Vol. 51, page 3196, 1986), và nếu cần, bằng cách loại bỏ các nhóm bảo vệ hoặc cải biến các nhóm chức. Theo cách khác, cũng có thể thu được hợp chất này bằng cách xử lý axit amin với nhóm amin đầu tận cùng được bảo vệ hoặc amit axit của oligopeptit có nhóm amin được bảo vệ bằng aldehyt hoặc keton.

Bằng cách cho hợp chất (21) phản ứng với hợp chất (22) có nhóm hydroxyl trong điều kiện nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm mát đến nhiệt độ trong phòng trong dung môi trơ với sự có mặt của axit hoặc bazơ, có thể sản xuất hợp chất (23).

Trong phản ứng này, ví dụ về axit có thể được sử dụng có thể bao gồm axit vô cơ như axit flohydric, axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit boric; axit hữu cơ như axit axetic, axit xitric, axit paratoluen sulfonic, và axit metan sulfonic; và axit Lewis như tetrafloborat, kẽm clorua, thiếc clorua, nhôm clorua, và sắt clorua. Trong số các axit này, ưu tiên axit sulfonic, và đặc biệt ưu tiên axit paratoluen sulfonic. Đối với bazơ, có thể lựa chọn và sử dụng bazơ bất kỳ nêu trên. Các ví dụ được ưu tiên của bazơ bao gồm kim loại kiềm alkoxit như kali tert-butoxit, kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ hydroxit như natri hydroxit và kali hydroxit; kim loại kiềm hydrit như natri hydrit và kali hydrit; bazơ kim loại hữu cơ được thể hiện bởi dialkylamino lithi như lithi diisopropylamit; và bazơ kim loại hữu cơ của bissilylamin như lithi bis(trimetylsilyl)amit.

Ví dụ về dung môi được sử dụng cho phản ứng này bao gồm dung môi ete như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan; và dung môi hydrocacbon thơm như benzen và toluen. Có thể điều chế các dung môi này dưới dạng hỗn hợp với nước.

Ngoài ra, không giới hạn cụ thể nhóm bảo vệ cho nhóm amin như được biểu thị là P^5 nếu nó là nhóm thường được sử dụng để bảo vệ nhóm amin. Ví dụ tiêu biểu có thể bao gồm các nhóm bảo vệ cho nhóm amin được mô tả trong Phương pháp sản xuất 2. Tuy nhiên, nhóm bảo vệ cho nhóm amin như P^5 có thể bị cắt đứt trong quá trình phản ứng. Trong trường hợp này, có thể đưa lại nhóm bảo vệ vào bằng cách tiến hành phản ứng với chất phản ứng thích hợp để bảo vệ nhóm amin nếu cần.

Có thể thu được hợp chất (24) bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ P^6 của hợp chất (23). Trong bản mô tả này, mặc dù các ví dụ tiêu biểu về nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy như P^6 được mô tả trong Phương pháp sản xuất 2, nhóm này có thể được chọn một cách thích hợp từ các ví dụ này. Trong hợp chất (23), mong muốn là nhóm bảo vệ P^5 cho nhóm amin và nhóm bảo vệ P^6 cho nhóm carboxy là các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bằng phương pháp khác hoặc các điều kiện phản ứng khác nhau. Ví dụ, ví dụ tiêu biểu có thể bao gồm tổ hợp trong đó P^5 là nhóm 9-florenylmetyloxy cacbonyl và P^6 là nhóm benzyl. Có thể lựa chọn các nhóm bảo vệ tuỳ thuộc vào, ví dụ, các tính chất của hợp chất có nhóm amin và nhóm carboxy cần bảo vệ. Để loại bỏ các nhóm bảo vệ, chất phản ứng và điều kiện phản ứng được lựa chọn tùy vào nhóm bảo vệ.

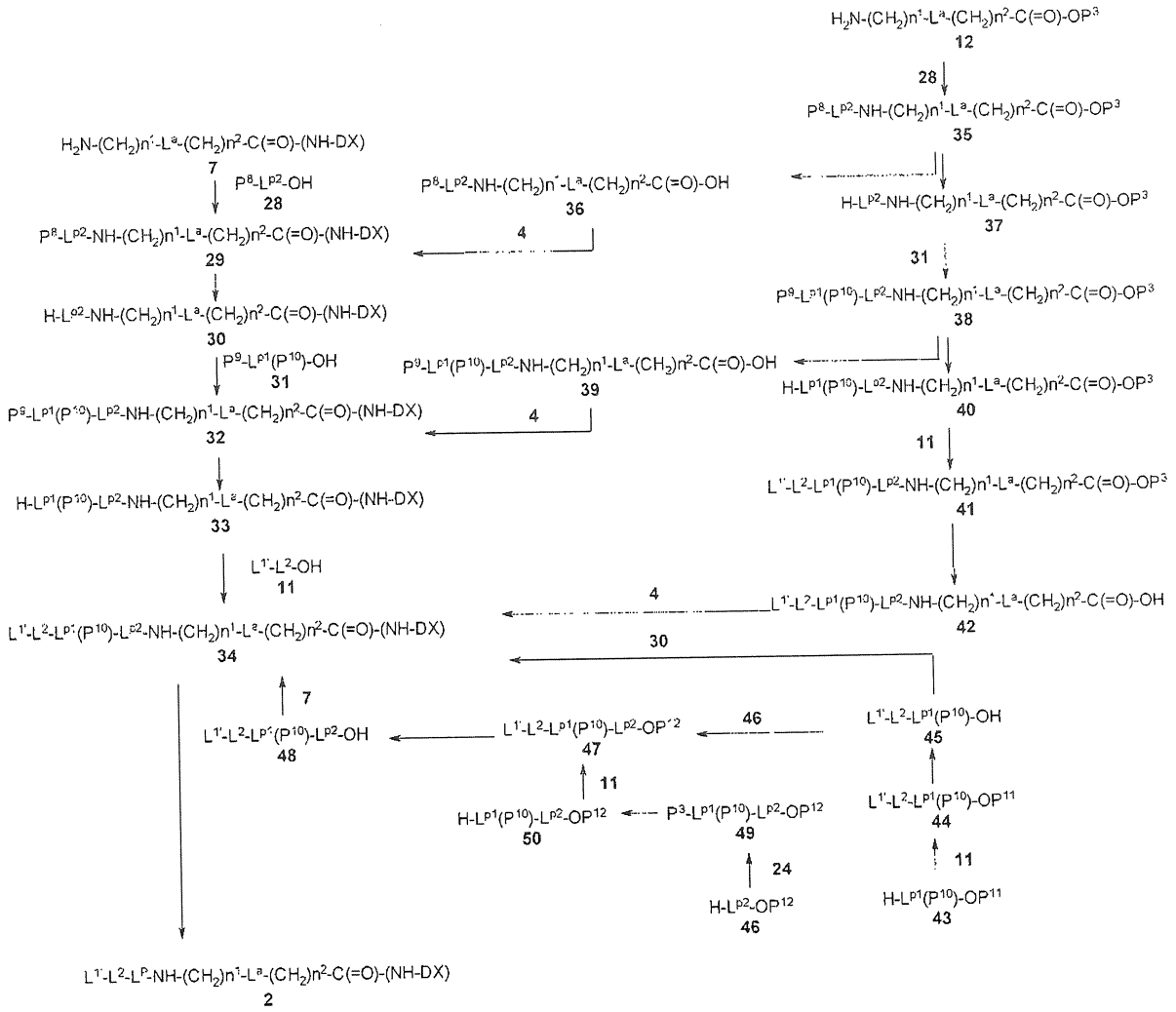
Có thể sản xuất hợp chất (26) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (24) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (4) hoặc muối dược dụng của nó với sự có mặt của bazơ để sản xuất hợp chất (25) sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ P^5 của hợp chất (25) thu được. Đối với phản ứng giữa hợp chất (4) và axit carboxylic (24) và phản ứng để loại bỏ nhóm bảo vệ P^6, có thể sử dụng các chất phản ứng và điều kiện phản ứng như các chất được mô tả cho Phương pháp sản xuất 2.

Có thể sản xuất hợp chất (10b) bằng cách cho hợp chất (26) phản ứng với axit amin có nhóm amin đầu tận cùng được bảo vệ hoặc oligopeptit (27) có nhóm amin được bảo vệ để sản xuất hợp chất (9b) và loại bỏ nhóm bảo vệ P^7 của hợp chất (9b) thu được. Nhóm bảo vệ cho nhóm amin như được biểu thị là P^7 không bị giới hạn cụ thể nếu nhóm này thường được dùng để bảo vệ nhóm amin. Các ví dụ tiêu biểu cho các nhóm này bao gồm nhóm bảo vệ nhóm amin được mô tả trong Phương pháp sản xuất 2. Để loại bỏ nhóm bảo vệ, chất phản ứng và điều kiện phản ứng được lựa chọn tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ. Đối với phản ứng giữa hợp chất (26) và hợp chất (27), có thể sử dụng các chất phản ứng và điều kiện phản ứng mà thường được sử dụng để tổng hợp peptit. Có thể tạo dẫn xuất hợp chất (10b) được sản xuất theo phương pháp nêu trên thành hợp chất (1) theo sáng chế theo phương pháp được mô tả ở trên.

5. Phương pháp sản xuất 5

Cũng có thể sản xuất hợp chất có công thức (2) làm hợp chất trung gian theo phương pháp được trình bày dưới đây.

(Công thức 27)



(trong công thức này, $L^{1'}$ tương ứng với L^1 có cấu trúc trong đó đầu tận cùng được chuyển hoá thành nhóm maleimidyl, L^P là cấu trúc gồm $-L^{p1}-L^{p2}-$, và P^3, P^8, P^9, P^{10}, P^{11}, và P^{12} là nhóm bảo vệ).

Do L^P được tạo thành bằng cách nối L^{p1} với L^{p2}, thu được axit amin ưa nước ở đầu tận cùng N của L^P từ L^{p1}, và do đó, các nhóm mà có axit amin ưa nước ở đầu tận cùng N được sử dụng một cách thích hợp làm L^{p1}. Đồng thời, nhiều axit amin ưa nước có thể có mặt trong cấu trúc đó. Ngoài ra, khi sử dụng L^{p2} có axit amin ưa nước, có thể sản xuất L^P có nhiều axit amin ưa nước ở đầu tận cùng N của L^P hoặc ở đầu tận cùng N và ở các vị trí khác tuỳ thuộc vào vị trí của axit amin ưa nước.

Có thể sản xuất hợp chất (29) bằng cách tạo dẫn xuất peptit hoặc axit amin (28) có đầu tận cùng N được bảo vệ bằng P^2 thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (7) thu được. Có thể lựa chọn

một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết amit giữa peptit hoặc axit amin (28) và hợp chất (7) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6). Có thể lựa chọn một cách thích hợp nhóm bảo vệ P^8 cho nhóm amin từ các nhóm được mô tả cho nhóm bảo vệ của hợp chất (6), và tiến hành việc lựa chọn này dựa trên các tính chất của hợp chất hoặc chất tương tự. Như thường được sử dụng để tổng hợp peptit, cũng có thể sản xuất hợp chất (29) bằng cách lặp lại lần lượt phản ứng và phản ứng khử nhóm bảo vệ của axit amin hoặc peptit cấu thành peptit hoặc axit amin (28) để kéo dài mạch.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ P^8 là nhóm bảo vệ của nhóm amin của hợp chất (29) thu được, có thể sản xuất hợp chất (23). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (32) bằng cách tạo dẫn xuất axit amin hoặc peptit (31) có đầu tận cùng N được bảo vệ bằng P^8 và nhóm carboxy, nhóm hydroxy, hoặc nhóm amin được bảo vệ trong mạch bên được bảo vệ thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (30) thu được. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi trơ được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa axit amin hoặc peptit (31) và hợp chất (30) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6). Đối với các nhóm bảo vệ P^8 và P^9, có thể lựa chọn một cách thích hợp các nhóm bảo vệ từ các nhóm được mô tả làm nhóm bảo vệ cho nhóm amin, nhóm carboxy, hoặc nhóm hydroxy của hợp chất (6). Tuy nhiên, trong trường hợp này, việc nhóm bảo vệ P^9 cho nhóm amin và nhóm bảo vệ P^{10} cho nhóm chức trong mạch bên có thể được loại bỏ bằng phương pháp khác hoặc các điều kiện phản ứng khác nhau là cần thiết. Ví dụ, ví dụ đại diện bao gồm tổ hợp trong đó P^9 là nhóm 9-florenylmetyloxy cacbonyl và P^{10} là nhóm tert-butyl hoặc chất tương tự làm nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy, nhóm metoxymetyl hoặc nhóm tương tự làm nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy, hoặc nhóm tert-butyloxycacbonyl hoặc nhóm tương tự làm nhóm bảo vệ cho nhóm amin. Nhóm bảo vệ P^{10} cho nhóm chức trong mạch bên tốt hơn là nhóm bảo vệ mà có thể được khử nhóm bảo vệ bằng cách xử lý trong điều kiện axit. Tuy nhiên, không chỉ giới hạn ở các nhóm này, và có thể lựa chọn từ các nhóm nêu trên tuỳ thuộc vào, ví dụ, các tính chất của nhóm amin, nhóm carboxy, hoặc nhóm hydroxy của hợp chất cần bảo vệ. Để loại bỏ các nhóm bảo vệ, chất phản ứng và điều kiện phản ứng được lựa chọn tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ. Như thường được sử dụng để

tổng hợp peptit, cũng có thể sản xuất hợp chất (32) bằng cách lặp lại lần lượt phản ứng và phản ứng khử nhóm bảo vệ của axit amin hoặc peptit cấu thành để kéo dài mạch.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ P^9 là nhóm bảo vệ của nhóm amin đầu tận của hợp chất (32) thu được, có thể sản xuất hợp chất (33). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, chất phản ứng và điều kiện phản ứng có thể được lựa chọn tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (34) bằng cách tạo dẫn xuất dẫn xuất axit carboxylic (11) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (33) thu được. Ở đây, dẫn xuất axit carboxylic (11) là hợp chất có cấu trúc trong đó đầu tận cùng liên kết của $L^{1'}$ có nhóm maleimidyl.

Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa dẫn xuất axit carboxylic (11) và hợp chất (33) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^{10} cho nhóm carboxy, nhóm hydroxy, hoặc nhóm amin trong mạch bên axit amin của gốc peptit của hợp chất (34) thu được, có thể sản xuất hợp chất (2). Có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Cũng có thể sản xuất hợp chất (29), ví dụ bằng phương pháp dưới đây.

Có thể sản xuất hợp chất (35) bằng cách tạo dẫn xuất peptit hoặc axit amin (28) có đầu tận cùng N được bảo vệ bằng P^8 thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất amin (12) có đầu tận cùng nhóm carboxy được bảo vệ bằng P^3 với sự có mặt của bazơ. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa peptit hoặc axit amin (28) và hợp chất (12) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6). Có thể lựa chọn và sử dụng một cách thích hợp nhóm bảo vệ P^8 cho nhóm amin của hợp chất (35) từ các nhóm được mô tả làm nhóm bảo vệ cho hợp chất (6). Đối với nhóm bảo vệ P^3 cho nhóm carboxy, có thể sử dụng nhóm bảo vệ thường được sử dụng làm nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy trong hoá tổng hợp hữu cơ, cụ thể là, tổng hợp peptit. Ví dụ cụ thể bao gồm alkyl este như nhóm metyl, nhóm etyl, và tert-butyl, allyl este, và benzyl este, và có thể lựa chọn và sử dụng một cách thích hợp từ các nhóm bảo vệ được mô tả cho hợp chất (6). Trong trường hợp này, việc nhóm bảo vệ P^8 cho nhóm amin và nhóm bảo vệ P^3 cho nhóm carboxy có thể

được loại bỏ bằng phương pháp khác hoặc các điều kiện phản ứng khác nhau là cần thiết. Ví dụ, ví dụ đại diện bao gồm tổ hợp trong đó P^8 là nhóm tert-butyloxy cacbonyl và P^3 là nhóm benzyl. Có thể lựa chọn các nhóm bảo vệ từ các nhóm nêu trên tuỳ thuộc vào, ví dụ, các tính chất của hợp chất có nhóm amin và nhóm carboxy cần bảo vệ. Để loại bỏ nhóm bảo vệ, lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^3 cho nhóm carboxy của hợp chất (35) thu được, có thể sản xuất hợp chất (36). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, chất phản ứng và điều kiện phản ứng được lựa chọn tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (29) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (36) thu được thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (4) với sự có mặt của bazơ. Đối với phản ứng này, cũng có thể sử dụng các chất phản ứng và điều kiện phản ứng thường được sử dụng để tổng hợp peptit, và có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng cho phản ứng này từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Cũng có thể sản xuất hợp chất (32), ví dụ bằng phương pháp dưới đây.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^8 cho nhóm amin của hợp chất (35), có thể sản xuất hợp chất (37). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (38) bằng cách tạo dẫn xuất axit amin hoặc peptit (31) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (37) thu được với sự có mặt của bazơ. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết amit giữa axit amin hoặc peptit (31) và hợp chất (37) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6). Trong trường hợp này, việc nhóm bảo vệ P^9 và P^{10} cho axit amin hoặc peptit (31) và nhóm bảo vệ P^3 cho hợp chất (37) có thể được loại bỏ bằng phương pháp khác hoặc các điều kiện phản ứng khác nhau là cần thiết. Ví dụ, ví dụ đại diện bao gồm tổ hợp trong đó P^9 là 9-florenylmetyloxy cacbonyl, P^{10} là nhóm tert-butyloxy cacbonyl, nhóm tert-butyl, hoặc nhóm metoxymetyl, và P^3 là nhóm benzyl. Ngoài ra, nhóm bảo vệ P^{10} cho nhóm chức trong

mạch bên tốt hơn là nhóm bảo vệ mà có thể được khử nhóm bảo vệ bằng cách xử lý trong điều kiện axit như được mô tả ở trên. Tuy nhiên, không chỉ giới hạn ở các nhóm này, và có thể lựa chọn từ các nhóm nêu trên tuỳ thuộc vào, ví dụ, các tính chất của nhóm amin, nhóm carboxy, hoặc nhóm hydroxy của hợp chất cần bảo vệ. Để loại bỏ các nhóm bảo vệ, lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng theo nhóm bảo vệ.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^3 cho nhóm carboxy của hợp chất (38) thu được, có thể sản xuất hợp chất (39). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (32) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (39) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (4) với sự có mặt của bazơ. Đối với phản ứng này, cũng có thể sử dụng các chất phản ứng và điều kiện phản ứng thường được sử dụng để tổng hợp peptit, và có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng cho phản ứng này từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Cũng có thể sản xuất hợp chất (34), ví dụ bằng phương pháp dưới đây.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^9 cho nhóm amin của hợp chất (38), có thể sản xuất hợp chất (40). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (41) bằng cách tạo dẫn xuất từ dẫn xuất axit carboxylic (11) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (40) thu được với sự có mặt của bazơ. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết amit giữa dẫn xuất axit carboxylic (11) và hợp chất (40) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^3 cho nhóm carboxy của hợp chất (41) thu được, có thể sản xuất hợp chất (42). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (34) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (42) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản

ứng với hợp chất (4) với sự có mặt của bazơ. Đối với phản ứng này, cũng có thể sử dụng các chất phản ứng và điều kiện phản ứng nói chung được sử dụng để tổng hợp peptit, và có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng cho phản ứng này từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Cũng có thể sản xuất hợp chất (34), ví dụ bằng phương pháp dưới đây.

Có thể sản xuất hợp chất (44) bằng cách tạo dẫn xuất từ dẫn xuất axit carboxylic (11) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với axit amin hoặc peptit (43) có nhóm carboxy được bảo vệ bằng P^{11} và nhóm carboxy, nhóm hydroxy, hoặc nhóm amin trong mạch bên được bảo vệ bằng P^{10} với sự có mặt của bazơ. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết amit giữa dẫn xuất axit carboxylic (11) và hợp chất (43) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6). Đối với các nhóm bảo vệ P^{10} và P^{11} của hợp chất (44), có thể lựa chọn một cách thích hợp các nhóm bảo vệ từ các nhóm được mô tả cho nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy, nhóm hydroxy, hoặc nhóm amin của hợp chất (6). Đồng thời, trong trường hợp này, việc nhóm bảo vệ P^{11} cho nhóm carboxy và nhóm bảo vệ P^{10} cho nhóm chức trong mạch bên có thể được loại bỏ bằng phương pháp khác hoặc các điều kiện phản ứng khác nhau là cần thiết. Ví dụ, ví dụ đại diện bao gồm tổ hợp trong đó P^{11} là nhóm benzyl và P^{10} là nhóm tert-butyl hoặc chất tương tự làm nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy, nhóm metoxymetyl hoặc chất tương tự làm nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy, hoặc nhóm tert-butyloxycacbonyl hoặc nhóm tương tự làm nhóm bảo vệ cho nhóm amin. Nhóm bảo vệ P^{10} cho nhóm chức trong mạch bên tốt hơn là nhóm bảo vệ mà có thể được khử nhóm bảo vệ bằng cách xử lý trong điều kiện axit. Tuy nhiên, không chỉ giới hạn ở các nhóm này, và có thể lựa chọn từ các nhóm nêu trên tuỳ thuộc vào, ví dụ, các tính chất của nhóm amin, nhóm carboxy, hoặc nhóm hydroxy của hợp chất cần bảo vệ. Để loại bỏ nhóm bảo vệ, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^{11} cho nhóm carboxy của hợp chất (44) thu được, có thể sản xuất hợp chất (45). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (34) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (45) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (30) với sự có mặt của bazơ. Đối với phản ứng này, cũng có thể sử dụng các chất phản ứng và điều kiện phản ứng nói chung được sử dụng để tổng hợp peptit, và có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng cho phản ứng này từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Có thể sản xuất hợp chất (47) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (45) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với axit amin hoặc peptit (46) có nhóm carboxy được bảo vệ bằng P^{12} với sự có mặt của bazơ. Đối với phản ứng này, có thể lựa chọn và sử dụng một cách thích hợp các chất phản ứng và điều kiện phản ứng thông thường được sử dụng để tổng hợp peptit, điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6). Đối với các nhóm bảo vệ P^{10} và P^{12} của hợp chất (47), có thể lựa chọn và sử dụng một cách thích hợp các nhóm bảo vệ từ các nhóm được mô tả cho nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy, nhóm hydroxy, hoặc nhóm amin của hợp chất (6). Đồng thời, trong trường hợp này, cần thiết là nhóm bảo vệ P^{12} cho nhóm carboxy và nhóm bảo vệ P^{10} cho nhóm chức trong mạch bên có thể được loại bỏ bằng phương pháp khác hoặc các điều kiện phản ứng khác nhau. Ví dụ, ví dụ đại diện bao gồm tổ hợp, trong đó P^{12} là nhóm benzyl và P^{10} là nhóm tert-butyl hoặc nhóm tương tự làm nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy, nhóm metoxymetyl hoặc nhóm tương tự làm nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy, hoặc nhóm tert-butyloxycacbonyl hoặc chất tương tự làm nhóm bảo vệ cho nhóm amin. Nhóm bảo vệ P^{10} cho nhóm chức trong mạch bên tốt hơn là nhóm bảo vệ mà có thể được khử nhóm bảo vệ bằng cách xử lý trong điều kiện axit. Tuy nhiên, không chỉ giới hạn ở các nhóm này, và có thể lựa chọn từ các nhóm nêu trên tuỳ thuộc vào, ví dụ, các tính chất của nhóm amin, nhóm carboxy, hoặc nhóm hydroxy của hợp chất cần bảo vệ. Để loại bỏ nhóm bảo vệ, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ. Ngoài ra, cũng có thể sản xuất hợp chất (47) bằng cách lặp lại lần lượt phản ứng và phản ứng khử nhóm bảo vệ của axit amin hoặc peptit cấu thành để kéo dài mạch.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^{12} cho nhóm carboxy của hợp chất (47) thu được, có thể sản xuất hợp chất (48). Có thể lựa chọn chất phản ứng và điều

kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (34) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (48) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (7) với sự có mặt của bazơ. Đối với phản ứng này, cũng có thể sử dụng các chất phản ứng và điều kiện phản ứng nói chung được sử dụng để tổng hợp peptit, và này có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng cho phản ứng từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Cũng có thể sản xuất hợp chất (47), ví dụ bằng phương pháp dưới đây.

Có thể sản xuất peptit (49) bằng cách tạo dẫn xuất axit amin hoặc peptit (46) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với axit amin hoặc peptit (31) có đầu tận cùng N được bảo vệ bằng P^9 và nhóm carboxy, nhóm hydroxy, hoặc nhóm amin trong mạch bên được bảo vệ bằng P^{10} với sự có mặt của bazơ. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa axit amin hoặc peptit (46) và axit amin hoặc peptit (31) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6). Đồng thời, trong trường hợp này, cần thiết là nhóm bảo vệ P^{12} cho nhóm carboxy của axit amin hoặc peptit (46) và nhóm bảo vệ P^9 và P^{10} cho axit amin hoặc peptit (31) có thể được loại bỏ theo cách tương tự như được mô tả ở trên nhưng bằng phương pháp khác hoặc các điều kiện phản ứng khác nhau. Ví dụ, ví dụ đại diện bao gồm tổ hợp, trong đó P^9 là 9-florenylmetyloxy cacbonyl, P^{10} là nhóm tert-butyl hoặc nhóm tương tự làm nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy, nhóm metoxymetyl hoặc nhóm tương tự làm nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy, hoặc nhóm tert-butyloxycacbonyl làm nhóm bảo vệ hoặc chất tương tự cho nhóm amin, và P^{12} là nhóm benzyl. Nhóm bảo vệ P^{10} cho nhóm chức trong mạch bên tốt hơn là nhóm bảo vệ mà có thể được khử nhóm bảo vệ bằng cách xử lý trong điều kiện axit. Tuy nhiên, không chỉ giới hạn ở các nhóm này, và có thể lựa chọn từ các nhóm nêu trên tuỳ thuộc vào, ví dụ, các tính chất của nhóm amin, nhóm carboxy, hoặc nhóm hydroxy của hợp chất cần bảo vệ. Để loại bỏ nhóm bảo vệ, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^9 cho đầu tận cùng N của peptit

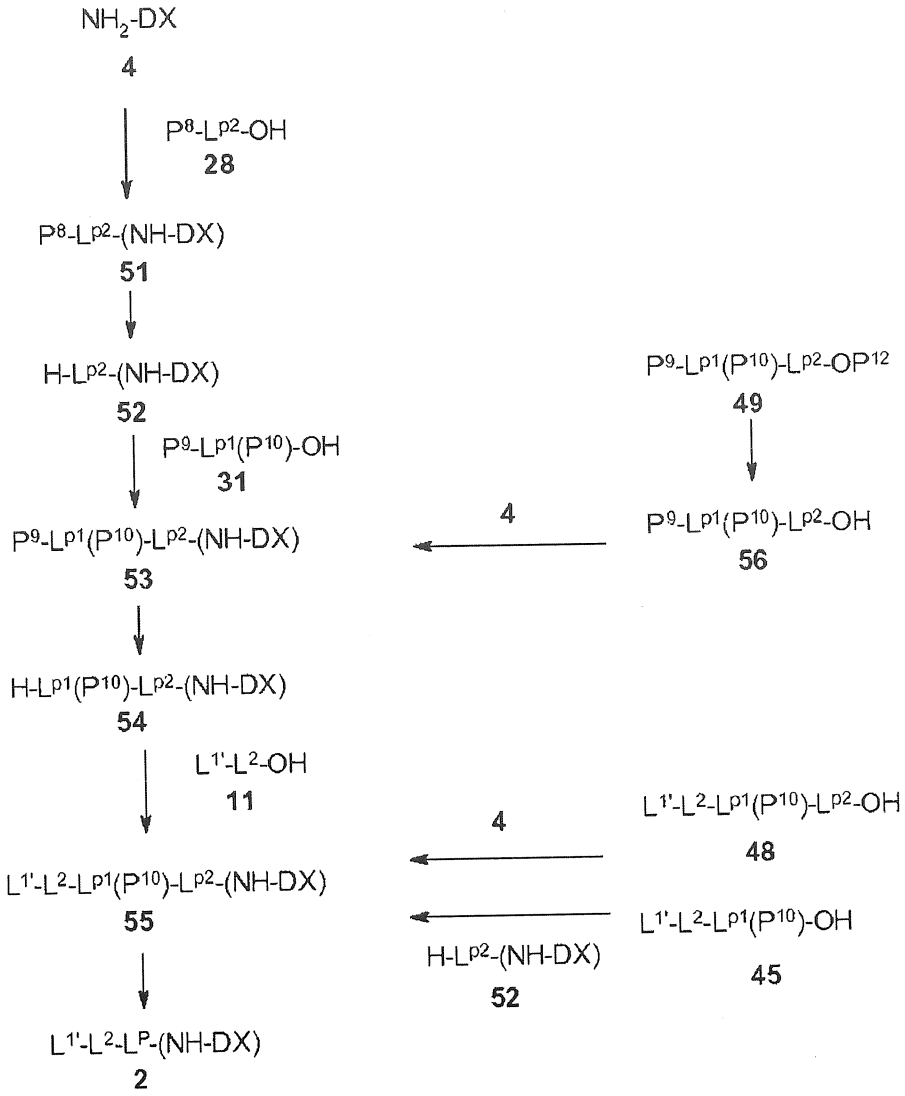
(49) thu được, có thể sản xuất hợp chất (50). Có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (47) bằng cách tạo dẫn xuất từ dẫn xuất axit carboxylic (11) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với peptit (50) thu được với sự có mặt của bazơ. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết amit giữa dẫn xuất axit carboxylic (11) và peptit (50) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

6. Phương pháp sản xuất 6

Trong phạm vi hợp chất trung gian sản xuất (2), cũng có thể sản xuất các hợp chất trong đó thành phần liên kết có cấu trúc là $-L^1-L^2-L^P-$, và L^P nêu trên là gốc peptit chứa axit amin ưa nước ở đầu tận cùng N và axit amin ưa nước nằm ở đầu tận cùng N này không phải là glyxin, bằng phương pháp dưới đây.

(Công thức 28)



(trong công thức này, $L^{1'}$ tương ứng với L^1 có cấu trúc trong đó đầu tận cùng được cải biến thành nhóm maleimidyl, L^P là cấu trúc bao gồm $-L^{p1}-L^{p2}-$, và P^8, P^9, P^{10}, và P^{12} là nhóm bảo vệ).

Do L^P được tạo thành bằng cách nối L^{p1} với L^{p2}, axit amin ưa nước ở đầu tận cùng N của L^P là thu được từ L^{p1}, và do đó, các nhóm có axit amin ưa nước ở đầu tận cùng N được sử dụng một cách thích hợp làm L^{p1}. Đồng thời, nhiều axit amin ưa nước có mặt trong đó. Ngoài ra, khi sử dụng L^{p2} có axit amin ưa nước, có thể sản xuất L^P có nhiều axit amin ưa nước ở đầu tận cùng N của L^P hoặc ở đầu tận cùng N và ở các vị trí khác tuỳ thuộc vào vị trí axit amin ưa nước của nó.

Có thể sản xuất hợp chất (51) bằng cách tạo dẫn xuất peptit hoặc axit amin (28) được mô tả trong Phương pháp sản xuất 5, hợp chất này có đầu tận cùng N được bảo vệ bằng P^8, thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự, và cho phản

ứng với hợp chất (4) và muối của nó. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa peptit hoặc axit amin (28) và hợp chất (4) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6). Có thể lựa chọn và sử dụng một cách thích hợp nhóm bảo vệ cho hợp chất (6) từ các nhóm được mô tả cho nhóm bảo vệ P^8, và có thể lựa chọn nhóm này tuỳ thuộc vào, ví dụ, tính chất của hợp chất có nhóm amin sẽ được bảo vệ. Ngoài ra, như thường được sử dụng để tổng hợp peptit, cũng có thể sản xuất hợp chất (51) bằng cách lặp lại lần lượt phản ứng và phản ứng khử nhóm bảo vệ của axit amin hoặc peptit cấu thành peptit hoặc axit amin (28) để kéo dài mạch.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^8 cho nhóm amin của hợp chất (51) thu được, có thể sản xuất hợp chất (52). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (53) bằng cách tạo dẫn xuất axit amin hoặc peptit (31) có đầu tận cùng N được bảo vệ bằng P^9 và nhóm carboxy, nhóm hydroxy, hoặc nhóm amin trong mạch bên được bảo vệ bằng P^{10} như được mô tả trong Phương pháp sản xuất 4 thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (52) thu được. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa axit amin hoặc peptit (31) và hợp chất (52) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6). Nhóm bảo vệ P^9 và P^{10} là như các nhóm được mô tả trong Phương pháp sản xuất 5. Ngoài ra, như thường được sử dụng để tổng hợp peptit, bằng cách lặp lại lần lượt phản ứng và phản ứng khử nhóm bảo vệ của axit amin hoặc peptit cấu thành để kéo dài mạch, cũng có thể sản xuất hợp chất (53).

Bằng cách khử nhóm bảo vệ P^9 là nhóm bảo vệ của nhóm amin của hợp chất (53) thu được, có thể sản xuất hợp chất (54). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (55) bằng cách tạo dẫn xuất từ dẫn xuất axit carboxylic (11) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (54) thu được. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa dẫn xuất axit carboxylic (11) và hợp chất (54) từ các điều kiện

đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^{10} cho nhóm carboxy, nhóm hydroxy, hoặc nhóm amin của hợp chất (55) thu được, có thể sản xuất hợp chất (2). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Cũng có thể sản xuất hợp chất (53), ví dụ bằng phương pháp dưới đây.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^{12} cho nhóm carboxy của hợp chất (49) được mô tả trong Phương pháp sản xuất 5, có thể sản xuất peptit (56). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (53) bằng cách tạo dẫn xuất peptit (56) thu được thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (4) hoặc muối của nó. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa hợp chất (56) và hợp chất (4) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

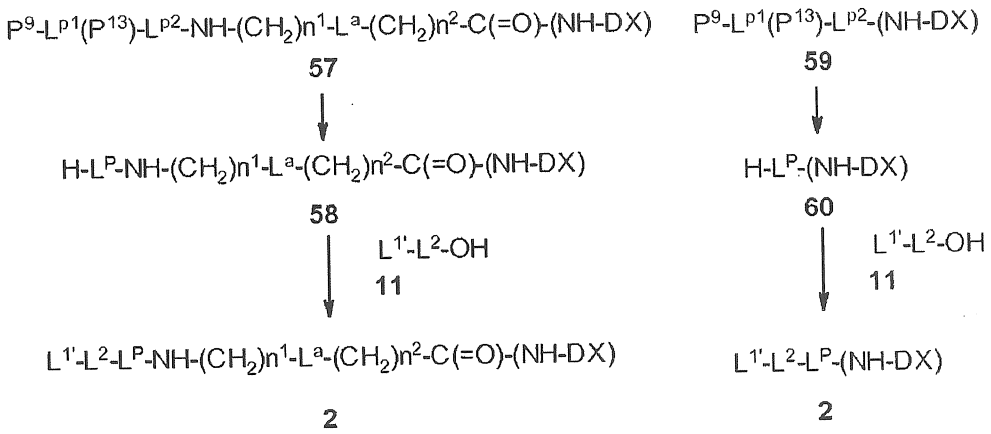
Cũng có thể sản xuất hợp chất (55), ví dụ bằng phương pháp dưới đây.

Có thể sản xuất hợp chất (55) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (48) được mô tả trong Phương pháp sản xuất 5 thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự, và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (4) với sự có mặt của bazơ, hoặc tạo dẫn xuất axit amin hoặc peptit (45) được mô tả trong Phương pháp sản xuất 5 thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự, và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (52) với sự có mặt của bazơ. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

7. Phương pháp sản xuất 7

Trong phạm vi hợp chất trung gian sản xuất có công thức (2), cũng có thể sản xuất các hợp chất có cấu trúc thành phần liên kết $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-NH-(CH_2)n^2-C(=O)-$, và L^P nêu trên là gốc peptit có axit amin ưa nước ở đầu tận cùng N, và axit amin ưa nước nằm ở đầu tận cùng N này không phải là glyxin bằng phương pháp dưới đây.

(Công thức 29)



(trong công thức này, $L^{1'}$ tương ứng với L^1 có cấu trúc trong đó đầu tận cùng được cải biến thành nhóm maleimidyl, L^P là cấu trúc bao gồm $-L^{p1}-L^{p2}-$, và P^9 và P^{13} là nhóm bảo vệ).

Hợp chất trung giản sản xuất có công thức (2) bao gồm hai hình thức dưới đây, nghĩa là, cấu trúc trong đó thành phần liên kết là $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-NH-(CH_2)n^2-C(=O)-$ và cấu trúc trong đó thành phần liên kết là $-L^1-L^2-L^P-$.

Có thể sản xuất hợp chất (2) có cấu trúc trong đó thành phần liên kết là $-L^1-L^2-L^P-NH-(CH_2)n^1-L^a-NH-(CH_2)n^2-C(=O)-$ như dưới đây.

Hợp chất (57) có thể được tổng hợp theo cách giống như hợp chất (32) được mô tả trong Phương pháp sản xuất 5. Tuy nhiên, khác với hợp chất (32), không nhất thiết là nhóm bảo vệ P^9 cho nhóm amin và nhóm bảo vệ P^{13} cho nhóm chức trong mạch bên có thể được loại bỏ bằng phương pháp khác hoặc các điều kiện phản ứng khác nhau. Nhóm chức trong mạch bên là carboxy hoặc nhóm hydroxy, và nhóm bảo vệ P^9 cho nhóm amin và nhóm bảo vệ P^{13} cho nhóm carboxy hoặc nhóm hydroxy trong mạch bên có thể được khử nhóm bảo vệ đồng thời. Ví dụ, ví dụ đại diện bao gồm tổ hợp trong đó P^9 là nhóm tert-butyloxy cacbonyl và P^{13} là nhóm tert-butyl hoặc nhóm trityl, hoặc P^3 là nhóm benzyloxy cacbonyl và P^{13} là nhóm benzyl. Có thể lựa chọn một cách thích hợp các nhóm bảo vệ từ các nhóm nêu trên đối với các nhóm bảo vệ cho hợp chất (6) tuỳ thuộc vào, ví dụ, các tính chất của nhóm amin, nhóm carboxy, hoặc nhóm hydroxy của hợp chất cần bảo vệ. Để loại bỏ các nhóm bảo vệ, chất phản ứng và điều kiện phản ứng được lựa chọn tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ. Bằng cách sử dụng axit amin hoặc peptit được bảo vệ thoả mãn các tính chất nêu trên, có thể tổng hợp hợp chất (57) theo cách giống như

Phương pháp sản xuất 5.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ lần lượt hoặc đồng thời đối với nhóm bảo vệ P^9 và P^{13} của hợp chất (57), có thể sản xuất hợp chất (51). Có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Nhóm chức trong mạch bên ưa nước của L^P trong hợp chất (58) không được bảo vệ đặc biệt, tuy nhiên, bằng cách cho phản ứng với hợp chất (11) được tạo dẫn xuất thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự với sự có mặt của bazơ, có thể sản xuất hợp chất (2). Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Có thể sản xuất hợp chất (2) có cấu trúc trong đó thành phần liên kết là $-L^1-L^2-L^P-$ như dưới đây.

Cũng có thể tổng hợp hợp chất (59) theo cách giống như hợp chất (53) được mô tả trong Phương pháp sản xuất 6. Tuy nhiên, khác với hợp chất (53), không nhất thiết là nhóm bảo vệ P^3 cho nhóm amin và nhóm bảo vệ P^8 cho nhóm chức trong mạch bên có thể được loại bỏ bằng phương pháp khác hoặc các điều kiện phản ứng khác nhau. Nhóm chức trong mạch bên là nhóm carboxy hoặc nhóm hydroxy, và nhóm bảo vệ P^9 cho nhóm amin và nhóm bảo vệ P^{13} cho nhóm carboxy hoặc nhóm hydroxy trong mạch bên có thể được khử nhóm bảo vệ đồng thời. Ví dụ, ví dụ đại diện bao gồm tổ hợp, trong đó P^9 là nhóm tert-butyloxy cacbonyl và P^{13} là nhóm tert-butyl hoặc nhóm trityl, hoặc P^3 là nhóm benzyloxy cacbonyl và P^{13} là nhóm benzyl. Có thể lựa chọn một cách thích hợp các nhóm bảo vệ từ các nhóm nêu trên đối với các nhóm bảo vệ cho hợp chất (6) tuỳ thuộc vào, ví dụ, các tính chất của nhóm amin, nhóm carboxy, hoặc nhóm hydroxy của hợp chất cần bảo vệ. Để loại bỏ các nhóm bảo vệ, chất phản ứng và điều kiện phản ứng được lựa chọn tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ. Bằng cách sử dụng axit amin hoặc peptit được bảo vệ thoả mãn các tính chất nêu trên, có thể tổng hợp hợp chất (59) theo cách giống như Phương pháp sản xuất 6.

Bằng cách khử nhóm bảo vệ lần lượt hoặc đồng thời đối với nhóm bảo vệ P^9 và P^{13} của hợp chất (59), có thể sản xuất hợp chất (53). Có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

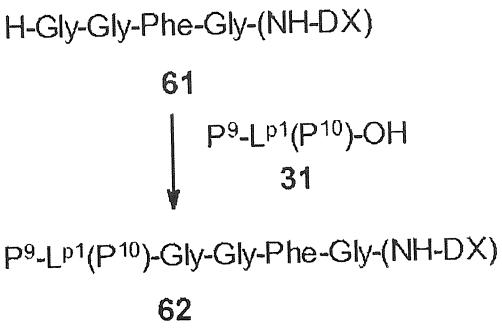
Nhóm chức trong mạch bên ưa nước của L^P trong hợp chất (60) không được bảo

vệ đặc biệt. Tuy nhiên, bằng cách cho phản ứng với hợp chất (11) được tạo dẫn xuất thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự với sự có mặt của bazơ, có thể sản xuất hợp chất (2). Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

8. Phương pháp sản xuất 8

Hợp chất (43) được thể hiện trong Phương pháp sản xuất 5 trong đó thành phần liên kết -L^P- có cấu trúc -L^{p1}-Gly-Gly-Phe-Gly- cũng có thể được sản xuất bằng phương pháp dưới đây.

(Công thức 30)



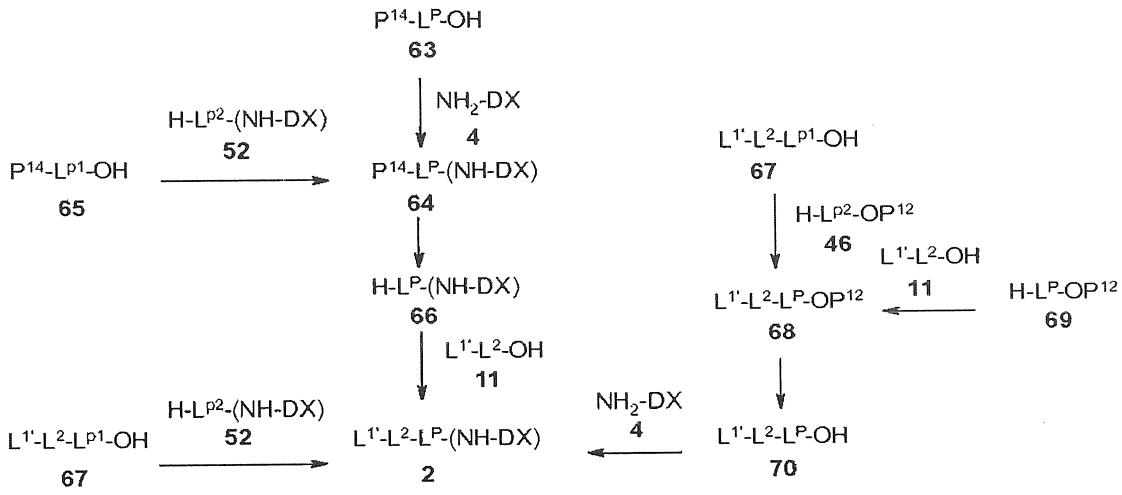
(trong công thức này, P^9 và P^{10} là nhóm bảo vệ).

Có thể sản xuất hợp chất (62) bằng cách tạo dẫn xuất axit amin hoặc peptit (31) được mô tả trong Phương pháp sản xuất 5 thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với glyxylglyxyl-L-phenylalanyl-N-[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]glyxinamit (tức là, dạng tự do của dược chất đã công bố trong Công bố đơn quốc tế số WO 1997/46260) (61) hoặc muối của nó với sự có mặt của bazơ. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa axit amin hoặc peptit (31) và hợp chất (61) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6). Nhóm bảo vệ P^3 cho đầu tận cùng N và nhóm bảo vệ P^{10} cho nhóm chức trong mạch bên là giống như các nhóm đã mô tả trong Phương pháp sản xuất 5. Đồng thời, nhóm bảo vệ P^{10} cho nhóm chức trong mạch bên có thể không có, và bằng cách tiến hành phản ứng có sử dụng axit amin hoặc peptit (31) chỉ có đầu tận cùng N được bảo vệ, có thể thu được hợp chất (62).

9. Phương pháp sản xuất 9

Trong số các hợp chất có công thức (2), cũng có thể sản xuất hợp chất, trong đó thành phần liên kết có cấu trúc là $-L^1-L^2-L^P-$, và L^P này là oligopeptit trong đó đầu tận cùng C bao gồm 2 hoặc 3 hoặc nhiều glyxin hơn và được nối với dược chất, và đầu tận cùng N của gốc peptit này là glyxin trong trường hợp có mặt axit amin ưa nước ở đầu tận cùng N, theo phương pháp dưới đây.

(Công thức 31)



(trong công thức này, $L^{1'}$ tương ứng với L^1 có cấu trúc trong đó đầu tận cùng được chuyển hoá thành nhóm maleimidyl, L^P là cấu trúc bao gồm L^{p1}-L^{p2}, và P^{12} và P^{14} là nhóm bảo vệ).

Do L^P được tạo thành bằng cách nối L^{p1} với L^{p2}, số lượng các glyxin để cấu thành đầu tận cùng C của L^P chứa trong đó có thể được thiết kế xét đến số lượng của các glyxin ở đầu tận cùng C trong L^P và số lần sử dụng lặp lại chúng trong phản ứng này.

Peptit (63) là oligopeptit trong đó đầu tận cùng C bao gồm 2 hoặc 3 hoặc nhiều glyxin hơn, và đầu tận cùng N là glyxin nếu đầu tận cùng N của gốc peptit này là axit amin ưa nước, và ngoài ra, đầu tận cùng N này được bảo vệ bằng P^{14}. Như thường được sử dụng để tổng hợp peptit, có thể tổng hợp peptit (63) bằng cách lặp lại lần lượt phản ứng ngưng tụ của axit amin hoặc peptit cấu thành và phản ứng khử nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (64) bằng cách tạo dẫn xuất peptit (63) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (4) hoặc muối của nó. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các

chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa peptit (63) và hợp chất (4) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6). Có thể lựa chọn và sử dụng một cách thích hợp nhóm bảo vệ P^{14} từ các nhóm được mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Cũng có thể sản xuất hợp chất (64) bằng cách tạo dẫn xuất axit amin hoặc peptit (65) có đầu tận cùng N được bảo vệ bằng P^{14} thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (52) được mô tả trong Phương pháp sản xuất 6. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa axit amin hoặc peptit (65) và hợp chất (52) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6). Có thể lựa chọn và sử dụng một cách thích hợp nhóm bảo vệ P^{14} từ các nhóm được mô tả cho tổng hợp hợp chất (6).

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^{14} cho nhóm amin của hợp chất (64) thu được, có thể sản xuất hợp chất (66). Có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (2) bằng cách tạo dẫn xuất từ dẫn xuất axit carboxylic (11) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (66) thu được. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết amit giữa dẫn xuất axit carboxylic (11) và hợp chất (66) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Cũng có thể sản xuất hợp chất (2) bằng phương pháp dưới đây.

Trong hợp chất (67), glyxin của hợp chất ở đầu tận cùng N của L^{p1} được nối với L^2, và có thể sản xuất hợp chất này theo cách giống như hợp chất (45) được mô tả trong Phương pháp sản xuất 5. Có thể sản xuất hợp chất (68) bằng cách tạo dẫn xuất axit amin hoặc peptit (46) được mô tả trong Phương pháp sản xuất 5 thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, axit halogenua, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (67). Trong trường hợp này, axit amin hoặc peptit (46) là oligopeptit gồm có glyxin hoặc có đầu tận cùng C bao gồm 2 hoặc 3 hoặc nhiều glyxin hơn, trong đó đầu tận cùng C được bảo vệ bằng P^{12}. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết amit giữa axit amin

hoặc peptit (46) và hợp chất (67) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Cũng có thể sản xuất hợp chất (68) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (11) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với peptit (69) có đầu tận cùng C được bảo vệ bằng P^{12}. Trong trường hợp này, peptit (69) là oligopeptit trong đó đầu tận cùng C bao gồm 2 hoặc 3 hoặc nhiều glyxin hơn và đầu tận cùng N là glyxin nếu đầu tận cùng N của gốc peptit này là axit amin ưa nước. Như thường được sử dụng để tổng hợp peptit, có thể sản xuất peptit (69) bằng cách lặp lại lần lượt phản ứng ngưng tụ của axit amin hoặc peptit cấu thành và phản ứng khử nhóm bảo vệ. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa peptit (69) và hợp chất (11) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6). Nhóm bảo vệ P^{12} tốt hơn là nhóm bảo vệ mà có thể được khử nhóm bảo vệ trong điều kiện axit nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm này, và có thể lựa chọn và sử dụng một cách thích hợp từ các nhóm được mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Bằng cách khử nhóm bảo vệ đối với nhóm bảo vệ P^{12} cho nhóm carboxy của hợp chất (68) thu được, có thể sản xuất hợp chất (70). Trong phản ứng khử nhóm bảo vệ này, có thể lựa chọn chất phản ứng và điều kiện phản ứng tuỳ thuộc vào nhóm bảo vệ.

Có thể sản xuất hợp chất (2) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (70) thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (4) hoặc muối của nó. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa hợp chất (70) và hợp chất (4) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Ngoài cách nêu trên, cũng có thể sản xuất hợp chất (2) theo phương pháp dưới đây.

Có thể sản xuất hợp chất (2) bằng cách tạo dẫn xuất hợp chất (52) được mô tả trong Phương pháp sản xuất 6 thành este hoạt tính, anhydrit axit hỗn hợp, hoặc chất tương tự và cho hợp chất này phản ứng với hợp chất (67) với sự có mặt của bazơ. Có thể lựa chọn một cách thích hợp điều kiện phản ứng, các chất phản ứng, bazơ, và dung môi được sử dụng để tạo thành liên kết peptit giữa hợp chất (67) và hợp chất (52) từ các điều kiện đã mô tả cho quy trình tổng hợp hợp chất (6).

Đồng thời, cũng có thể là tất cả các hợp chất trung gian của Phương pháp sản xuất

từ 1 đến 9 có thể có mặt ở dạng muối và/hoặc hydrat.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất của sáng chế có thể hấp thụ hơi ẩm để có nước hấp phụ, ví dụ, hoặc chuyển thành dạng hydrat khi để ngoài không khí hoặc trong quá trình tinh chế như tái kết tinh. Hợp chất này hoặc muối chứa nước cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất được đánh dấu bằng nhiều loại chất đồng vị phóng xạ hoặc không có hoạt tính phóng xạ cũng được bao gồm trong sáng chế. Một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành thể liên hợp kháng thể-dược chất theo sáng chế có thể chứa đồng vị nguyên tử ở tỷ lệ không có trong tự nhiên. Ví dụ về đồng vị nguyên tử này có thể bao gồm đơteri (^{2}H), triti (^{3}H), iôt-125 (^{125}I), và cacbon-14 (^{14}C). Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được đánh dấu phóng xạ bằng đồng vị phóng xạ như triti (^{3}H), iôt-125 (^{125}I), cacbon-14 (^{14}C), đồng-64 (^{64}Cu), ziriconi-89 (^{89}Zr), iôt-124 (^{124}I), flo-18 (^{18}F), indi-111 (^{111}I), cacbon-11 (^{11}C), hoặc iôt-131 (^{131}I). Hợp chất được đánh dấu bằng bằng đồng vị phóng xạ là hữu ích làm chất trị liệu hoặc phòng bệnh, chất thử để nghiên cứu như chất thử thử nghiệm và tác nhân chẩn đoán như tác nhân chẩn đoán hình ảnh in vivo. Không liên quan đến hoạt tính phóng xạ, loại biến thể đồng vị của thể liên hợp kháng thể-dược chất theo sáng chế là thuộc phạm vi của sáng chế.

Dược phẩm/Thuốc

Thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính gây độc tế bào kháng lại các tế bào ung thư, và do đó, dưới dạng thuốc, nó có thể được sử dụng cụ thể làm chất trị liệu và/hoặc chất phòng ngừa bệnh ung thư.

Cụ thể, thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế có thể được sử dụng chọn lọc làm thuốc cho phương pháp hoá trị liệu, đây là phương pháp chủ yếu để điều trị ung thư, và do đó, có thể làm chậm sự phát triển của các tế bào ung thư, ức chế sự tăng trưởng của chúng, và còn phá huỷ các tế bào ung thư. Việc sử dụng này có thể cho phép bệnh nhân ung thư không còn các triệu chứng của bệnh ung thư hoặc đạt được sự cải thiện về chất lượng cuộc sống (QOL) của bệnh nhân ung thư và có được tác dụng điều trị bằng cách kéo dài cuộc sống của bệnh nhân ung thư. Ngay cả khi thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế không phá huỷ được các tế bào ung thư, vẫn có thể đạt được QOL cao hơn cho bệnh nhân ung thư đồng thời có được khả năng sống kéo dài, nhờ tác dụng ức chế hoặc kiểm soát sự tăng trưởng của các tế

bào ung thư.

Thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc đơn lẻ trong liệu pháp y học này. Ngoài ra, thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc kết hợp với liệu pháp bổ sung trong liệu pháp phụ trợ và có thể kết hợp với can thiệp phẫu thuật, liệu pháp xạ trị, liệu pháp hormon, hoặc liệu pháp tương tự. Ngoài ra, thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm thuốc cho liệu pháp thuốc trong liệu pháp phụ trợ mới.

Ngoài việc sử dụng trong điều trị như được mô tả ở trên, có thể mong đợi có tác dụng ức chế tăng trưởng các tế bào ung thư di căn nhỏ và phá huỷ chúng. Cụ thể là, khi khẳng định có sự biểu hiện HER3 trong các tế bào ung thư sơ cấp, có thể mong đợi có tác dụng ức chế di căn ung thư hoặc tác dụng phòng bệnh bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế. Ví dụ, có thể mong đợi có tác dụng ức chế và phá huỷ các tế bào ung thư trong dịch cơ thể trong giai đoạn di căn hoặc tác dụng, ví dụ, ức chế và phá huỷ các tế bào ung thư nhỏ ngay sau khi cấy vào mô bất kỳ. Do đó, có thể mong đợi có tác dụng ức chế sự di căn ung thư hoặc tác dụng phòng bệnh, đặc biệt là, sau khi loại bỏ ung thư bằng phẫu thuật.

Có thể mong đợi thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế có tác dụng điều trị khi sử dụng như liệu pháp toàn thân cho các bệnh nhân cũng như khi sử dụng tại chỗ ở các mô ung thư.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (1) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện các tác dụng chống ung thư vú, chống ung thư phổi, và kháng u melanin *in vitro*.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (2) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện các tác dụng chống ung thư vú, chống ung thư phổi, và chống ung thư đại trực tràng, và kháng u melanin *in vitro* và tác dụng chống ung thư vú và chống u melanin *in vivo* mạnh hơn so với các tác dụng này của U1-59.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện các tác dụng chống ung thư vú, chống ung thư phổi, chống ung thư buồng trứng, chống ung thư đại trực tràng, và kháng u melanin *in vitro* và tác dụng chống ung thư vú, chống ung thư phổi, chống ung thư dạ dày, và kháng

u melanin *in vivo* mạnh hơn so với các tác dụng này của U1-59.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (4) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện tác dụng chống ung thư vú *in vitro*.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (5) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện tác dụng chống ung thư vú, chống ung thư phổi, và kháng u melanin *in vitro*.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (6) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện các tác dụng chống ung thư vú, chống ung thư phổi, và kháng u melanin *in vitro* và tác dụng chống ung thư vú *in vivo* mạnh hơn so với tác dụng này của U1-59.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (7) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện các tác dụng chống ung thư vú, chống ung thư phổi, và kháng u melanin *in vitro*.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (8) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện các tác dụng chống ung thư vú, chống ung thư phổi, và kháng u melanin *in vitro* và tác dụng chống ung thư vú *in vivo* mạnh hơn so với tác dụng này của U1-59.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (9) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện các tác dụng chống ung thư vú, chống ung thư phổi, chống ung thư buồng trứng, chống ung thư đại trực tràng, và kháng u melanin *in vitro*.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện các tác dụng chống ung thư vú, chống ung thư phổi, chống ung thư đại trực tràng, và kháng u melanin *in vitro* và tác dụng chống ung thư vú, chống ung thư phổi, chống ung thư đại trực tràng, chống ung thư dạ dày, và kháng u melanin *in vivo* mạnh hơn so với các tác dụng này của U1-59.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (11) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện tác dụng chống ung thư vú *in vitro*.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (12) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện các tác dụng chống ung thư vú, chống ung thư

phổi, chống ung thư buồng trứng, chống ung thư đại trực tràng, và kháng u melanin *in vitro*.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện các tác dụng chống ung thư vú, chống ung thư phổi, chống ung thư đại trực tràng, và kháng u melanin *in vitro* và tác dụng chống ung thư vú (kể cả ung thư vú thể bộ ba âm tính), chống ung thư phổi, chống ung thư dạ dày, chống ung thư tuỵ, và kháng u melanin *in vivo* mạnh hơn so với các tác dụng này của U1-59.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (14) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện tác dụng chống ung thư vú *in vitro*.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) đã có hoạt tính kháng khối u, tính an toàn, và tính chất vật lý vượt trội và thể hiện các tác dụng chống ung thư vú (kể cả thể luminal và thể bộ ba âm tính), kháng u melanin, chống ung thư buồng trứng, chống ung thư bàng quang, chống ung thư phổi, chống ung thư đầu và cổ, và chống ung thư dạ dày *in vivo* khi được sử dụng một mình hoặc kết hợp với trastuzumab, gefinitib, cetuximab, panitumumab hoặc pertuzumab.

Ví dụ về loại bệnh ung thư mà ứng dụng thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế bao gồm bệnh ung thư phổi, ung thư thận, ung thư biểu mô niệu quản, ung thư đại trực tràng, ung thư tiền liệt tuyến, u nguyên bào xốp đa dạng, ung thư buồng trứng, ung thư tuỵ, ung thư vú, ung thư vú di căn, ung thư vú thể luminal, u melanin, ung thư gan, ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, khối u mô đệm dạ dày-ruột, ung thư cổ tử cung, ung thư đầu và cổ, ung thư thực quản, ung thư u biểu bì, ung thư màng bụng, u nguyên bào xốp đa dạng ở người trưởng thành, ung thư gan, caxinom tế bào gan, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư ruột kết và trực tràng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tử cung, ung thư tuyến nước bọt, ung thư thận, ung thư âm hộ, ung thư tuyến giáp, caxinom gan, caxinom hậu môn, ung thư dương vật. Hoá trị liệu là cách điều trị duy nhất hiện có được chỉ định cho ung thư vú thể bộ ba âm tính (ung thư vú không có biểu hiện các thụ thể HER2, estrogen, và progesteron) trong số các bệnh ung thư vú, thể này được cho là có tiên lượng xấu. Gần như không có báo cáo ghi nhận có biểu hiện HER3 ở ung thư vú thể bộ ba âm tính. Tuy nhiên, nếu nhận thấy có biểu hiện HER3 ở các bệnh nhân bị ung thư vú thể bộ ba âm tính, thì có thể sử dụng thể liên hợp kháng thể

kháng HER3-dược chất theo sáng chế làm chất trị liệu và/hoặc chất phòng ngừa. Tuy nhiên, không chỉ giới hạn ở các trường hợp này miễn là tế bào ung thư có biểu hiện, trong tế bào ung thư như một đối tượng điều trị, protein mà kháng thể của thể liên hợp kháng thể-dược chất có thể nhận biết.

Việc điều trị bằng cách sử dụng thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế có thể nhằm đích tế bào ung thư có biểu hiện, trong tế bào ung thư như một đối tượng điều trị, protein HER3 mà kháng thể của thể liên hợp kháng thể-dược chất có thể nhận biết. Trong bản mô tả này, "bệnh ung thư biểu hiện protein HER3" là bệnh ung thư bao gồm các tế bào có protein HER3 trên bề mặt của chúng hoặc bệnh ung thư có bài tiết protein HER3 vào máu. Protein HER3 có biểu hiện quá mức ở nhiều loại khối u của người và có thể được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp thường được thực hiện, như phương pháp nhuộm màu hoá mô miễn dịch (IHC) để đánh giá mức biểu hiện quá mức của protein HER3 ở các mẫu bệnh phẩm khối u (sơ cấp, di căn), độ huỳnh quang trong phương pháp lai in situ (FISH) để đánh giá mức khuếch đại của gen HER3, hoặc thử nghiệm hấp phụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA) để đánh giá mức biểu hiện quá mức của HER3 trong các mẫu máu.

Thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế thể hiện tác dụng kháng khối u nhờ nhận biết và xâm nhập protein HER3 được biểu hiện trên bề mặt tế bào ung thư. Do đó, đối tượng điều trị của thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế không chỉ giới hạn ở "bệnh ung thư biểu hiện protein HER3" và mà còn có thể là, ví dụ, bệnh bạch cầu, u lympho bào ác tính, u tương bào, u tuỷ, hoặc sacoma.

Thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế có thể tốt hơn là được sử dụng cho động vật có vú, tốt hơn nữa là được sử dụng cho người.

Có thể lựa chọn và áp dụng một cách thích hợp các chất được sử dụng trong dược phẩm bao gồm thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế từ các chất phụ gia bào chế hoặc chất tương tự mà thường được sử dụng trong lĩnh vực này, theo liều lượng hoặc nồng độ sử dụng.

Thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng dược phẩm bao gồm ít nhất một thành phần tương thích dược dụng. Ví dụ, dược phẩm thông thường bao gồm ít nhất một chất mang dược dụng (ví dụ, chất lỏng

được tiệt trùng). Như được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ về chất lỏng này bao gồm nước và dầu (dầu mỏ và dầu có nguồn gốc từ động vật, nguồn gốc từ thực vật, hoặc nguồn gốc tổng hợp). Dầu này có thể là, ví dụ, dầu lạc, dầu đậu nành, dầu khoáng, dầu vừng hoặc dầu tương tự. Nước là chất mang thông thường hơn khi dược phẩm được sử dụng qua đường tĩnh mạch. Dung dịch nước muối, dung dịch dextroza trong nước, và dung dịch glyxerol trong nước cũng có thể được sử dụng làm chất mang lỏng, cụ thể là, cho dung dịch tiêm. Có thể lựa chọn chất dẫn dược dụng thích hợp từ các chất đã biết trong lĩnh vực này. Nếu muốn, dược phẩm cũng có thể bao gồm lượng vết của tác nhân làm ẩm, tác nhân nhũ hoá hoặc tác nhân đệm pH. Ví dụ về chất mang dược dụng thích hợp được đề cập trong: "Remington's Pharmaceutical Sciences" của E. W. Martin. Các dạng bào chế tương ứng với đường dùng.

Nhiều hệ phân phối là đã biết và chúng có thể được sử dụng để phân phối thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế. Ví dụ về đường dùng có thể bao gồm các đường dùng trong da, trong bắp cơ, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, và dưới da, nhưng không chỉ giới hạn ở các đường dùng này. Có thể sử dụng ví dụ bằng cách tiêm hoặc tiêm liều cao. Theo phương án được ưu tiên cụ thể, tiến hành sử dụng thể liên hợp phối tử-dược chất bằng cách tiêm. Sử dụng ngoài đường tiêu hoá là đường dùng được ưu tiên.

Theo phương án đại diện, dược phẩm được kê đơn dưới dạng dược phẩm thích hợp để sử dụng qua đường tĩnh mạch cho người, theo quy trình chuẩn. Dược phẩm để sử dụng qua đường tĩnh mạch thông thường là dung dịch trong dung dịch đệm chứa nước vô khuẩn và đẳng trương. Nếu cần, thuốc có thể chứa tác nhân hoà tan và chất gây tê tại chỗ để giảm đau ở vị trí tiêm (ví dụ, lignocain). Thông thường, hoạt chất được cung cấp dưới dạng riêng rẽ ở dạng bất kỳ trong số bột đông khô hoặc dạng cô đặc khan chứa trong bao bì thu được bằng hàn kín ống tiêm hoặc gói nhỏ chứa một lượng hoạt chất hoặc dưới dạng hỗn hợp ở dạng phân liều đơn vị. Khi dược phẩm ở dạng này sẽ được sử dụng bằng cách tiêm, có thể sử dụng dược phẩm này từ chai thuốc tiêm chứa nước hoặc nước muối loại dược dụng vô khuẩn. Khi dược phẩm này được sử dụng bằng cách tiêm, ống nước vô khuẩn hoặc nước muối để tiêm có thể được cung cấp sao cho các thành phần nêu trên được phối trộn với nhau trước khi sử dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chỉ bao gồm thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất của đơn sáng chế này dưới dạng thành phần hoạt tính hoặc có thể bao gồm

thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và ít nhất một thuốc (ví dụ, thuốc điều trị ung thư) ngoài thể liên hợp này. Thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế có thể được sử dụng với một chất điều trị ung thư khác, và do đó có thể tăng cường tác dụng chống bệnh ung thư. Ví dụ, một thuốc khác như thuốc chống bệnh ung thư được sử dụng cho mục đích này có thể được sử dụng trước khi sử dụng dược phẩm bao gồm thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế dưới dạng thành phần hoạt tính hoặc sau khi sử dụng dược phẩm bao gồm thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất dưới dạng thành phần hoạt tính, hoặc có thể được sử dụng đồng thời với, riêng rẽ (riêng lẻ) với, hoặc sau khi sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất, và có thể được sử dụng đồng thời thay đổi khoảng cách dùng cho từng loại. Theo sáng chế, trong đó thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế được sử dụng đồng thời với một thuốc khác dưới dạng chế phẩm đơn nhất chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất và thuốc và trong đó thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế và thuốc khác được sử dụng đồng thời hoặc kế tiếp dưới dạng các chế phẩm riêng rẽ hoặc được sử dụng đồng thời thay đổi khoảng cách sử dụng cho từng loại đều thuộc phạm vi của "dược phẩm bao gồm thể liên hợp kháng thể-dược chất và một thuốc khác". Ví dụ về chất điều trị ung thư bao gồm 5-FU, trastuzumab, trastuzumabb emtansin (T-DM1), cetuximab, gefitinib, panitumumab, pertuzumab, abraxane, erlotinib, carboplatin, cisplatin, gemcitabin, capecitabin, irinotecan (CPT-11), paclitaxel, docetaxel, pemetrexed, sorafenib, vinblastin, vinorelbin, vermurafenib, các thuốc được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2003/038043, các chất tương tự LH-RH (leuprorelin, goserelin, hoặc chất tương tự), estramustin phosphat, chất đối kháng estrogen (tamoxifen, raloxifen, hoặc chất tương tự), và chất ức chế aromataza (anastrozol, letrozol, exemestan, hoặc chất tương tự), nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này miễn là thuốc có hoạt tính kháng khối u. Có thể phân loại các chất điều trị ung thư này theo đích của chúng, thành: các tác nhân kháng FGER như cetuximab, gefitinib, và panitumumab; các tác nhân kháng HER2 như trastuzumab, T-DM1, và pertuzumab; các tác nhân kháng HER3 như patritumab, MM-121, và MM-111; các tác nhân kháng VEGF như infliximab và adalimumab; v.v.. Ngoài ra, các tác nhân có thể được phân loại thành: các kháng thể kháng EGFR như cetuximab và panitumumab; các kháng thể kháng HER2 như trastuzumab và pertuzumab; các kháng thể kháng HER3 như patritumab, MM-121, và MM-111; các kháng thể kháng VEGF như infliximab và

adalimumab; v.v.. Thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế có tác dụng trị liệu vượt trội khi được sử dụng kết hợp với tác nhân kháng HER2 hoặc kháng thể kháng HER2 trong i) điều trị bệnh ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư vú thể bộ ba âm tính, hoặc bệnh tương tự hoặc khi được sử dụng kết hợp với tác nhân kháng EGFR hoặc kháng thể kháng EGFR trong ii) điều trị bệnh ung thư phổi, ung thư đầu và cổ, ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư vú thể bộ ba âm tính, hoặc bệnh tương tự. Một hoặc hai hoặc nhiều thuốc không phải là thể liên hợp này có thể được sử dụng, và các thuốc này có thể là thuốc chống ung thư hoặc có thể là thuốc làm giảm nhẹ tác dụng phụ do các thuốc kèm theo.

Trong sáng chế, thuật ngữ "dược phẩm bao gồm thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và một thuốc khác" có cùng nghĩa như "dược phẩm trong đó thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất sẽ được sử dụng kết hợp với một thuốc khác". Theo sáng chế, thuật ngữ "được sử dụng kết hợp" được dùng cho thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và một thuốc khác nghĩa là thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và một thuốc khác được hợp nhất trong cơ thể đối tượng tiếp nhận trong một khoảng thời gian nhất định. Chế phẩm đơn nhất chứa thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và một thuốc khác có thể được sử dụng, hoặc thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và một thuốc khác có thể được bào chế riêng rẽ và được sử dụng dưới dạng chế phẩm riêng rẽ. Trong trường hợp các chế phẩm riêng rẽ, thời điểm sử dụng chúng không bị giới hạn cụ thể, và có thể sử dụng các chế phẩm này ở cùng thời điểm hoặc ở các thời điểm khác nhau hoặc các ngày khác nhau theo cách so le. Trong trường hợp thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và một thuốc khác được sử dụng riêng rẽ ở thời điểm khác nhau hoặc các ngày khác nhau, thứ tự sử dụng chúng không bị giới hạn cụ thể. Do các chế phẩm riêng rẽ thông thường được sử dụng theo các phương pháp sử dụng tương ứng của chúng, tần suất sử dụng chúng có thể giống nhau hoặc khác nhau. Ngoài ra, có thể sử dụng các chế phẩm riêng rẽ này theo cùng một phương pháp sử dụng (đường dùng) hoặc các phương pháp sử dụng (các đường dùng) khác nhau. Không nhất thiết là thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và một thuốc khác tồn tại trong cơ thể ở cùng thời điểm, và sẽ là đủ nếu thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và một thuốc khác được hợp nhất trong cơ thể trong một khoảng thời gian nhất định (ví dụ, 1 tháng, tốt hơn là 1 tuần, tốt hơn nữa là vài ngày, còn tốt hơn nữa là 1 ngày). Theo cách khác, khi sử dụng một trong số các thành phần hoạt tính này,

thành phần hoạt tính khác có thể đã không còn trong cơ thể.

Ví dụ về dạng phân liều của "dược phẩm trong đó thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất được sử dụng kết hợp với một thuốc khác" có thể bao gồm: 1) sử dụng chế phẩm đơn nhất bao gồm thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và một thuốc khác, 2) sử dụng đồng thời qua cùng một đường dùng của hai chế phẩm thu được bằng cách bào chế riêng rẽ thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và một thuốc khác, 3) sử dụng theo cách so le qua cùng một đường dùng của hai chế phẩm thu được bằng cách bào chế riêng rẽ thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và một thuốc khác, 4) sử dụng đồng thời qua các đường dùng khác nhau của hai chế phẩm thu được bằng cách bào chế riêng rẽ thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và một thuốc khác, và 5) sử dụng theo cách so le qua các đường dùng khác nhau của hai chế phẩm thu được bằng cách bào chế riêng rẽ thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và một thuốc khác. Liều dùng, khoảng cách giữa các lần dùng, dạng phân liều, chế phẩm, v.v. của "dược phẩm trong đó thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất sẽ được sử dụng kết hợp với một thuốc khác" tương tự như của dược phẩm chứa thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế, nhưng không chỉ giới hạn như thế.

Dược phẩm được bào chế trong hai chế phẩm công thức khác nhau có thể ở dạng bộ kit chứa chúng.

Theo sáng chế, "kết hợp" của thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và một thuốc khác nghĩa là thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất và thuốc này "được sử dụng kết hợp".

Dược phẩm có thể được bào chế trong chế phẩm đông khô hoặc chế phẩm dạng lỏng dưới dạng chế phẩm có thành phần mong muốn và độ tinh khiết yêu cầu. Khi chế phẩm ở dạng chế phẩm đông khô, có thể là chế phẩm chứa chất phụ gia bào chế thích hợp mà được sử dụng trong lĩnh vực này. Cho chế phẩm dạng lỏng, có thể bào chế chế phẩm này dưới dạng chế phẩm lỏng chứa nhiều loại chất phụ gia bào chế khác nhau mà được sử dụng trong lĩnh vực này.

Các thành phần và nồng độ của dược phẩm có thể thay đổi tuỳ thuộc vào phương pháp sử dụng. Tuy nhiên, thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất được bao gồm trong dược phẩm theo sáng chế có thể thể hiện tác dụng dược tính ngay cả ở liều lượng nhỏ khi thể liên hợp kháng thể-dược chất có ái lực cao hơn đối với kháng nguyên, nghĩa

là ái lực cao hơn (= giá trị Kd thấp hơn) theo hằng số phân ly (đây là giá trị Kd) đối với kháng nguyên. Do đó, để xác định liều lượng của thể liên hợp kháng thể-dược chất, có thể xác định liều lượng theo trường hợp liên quan đến ái lực giữa thể liên hợp kháng thể-dược chất và kháng nguyên. Khi sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất theo sáng chế cho người, ví dụ, có thể sử dụng khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg một lần hoặc vài lần với khoảng thời gian cho một lần dùng là từ 1 đến 180 ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

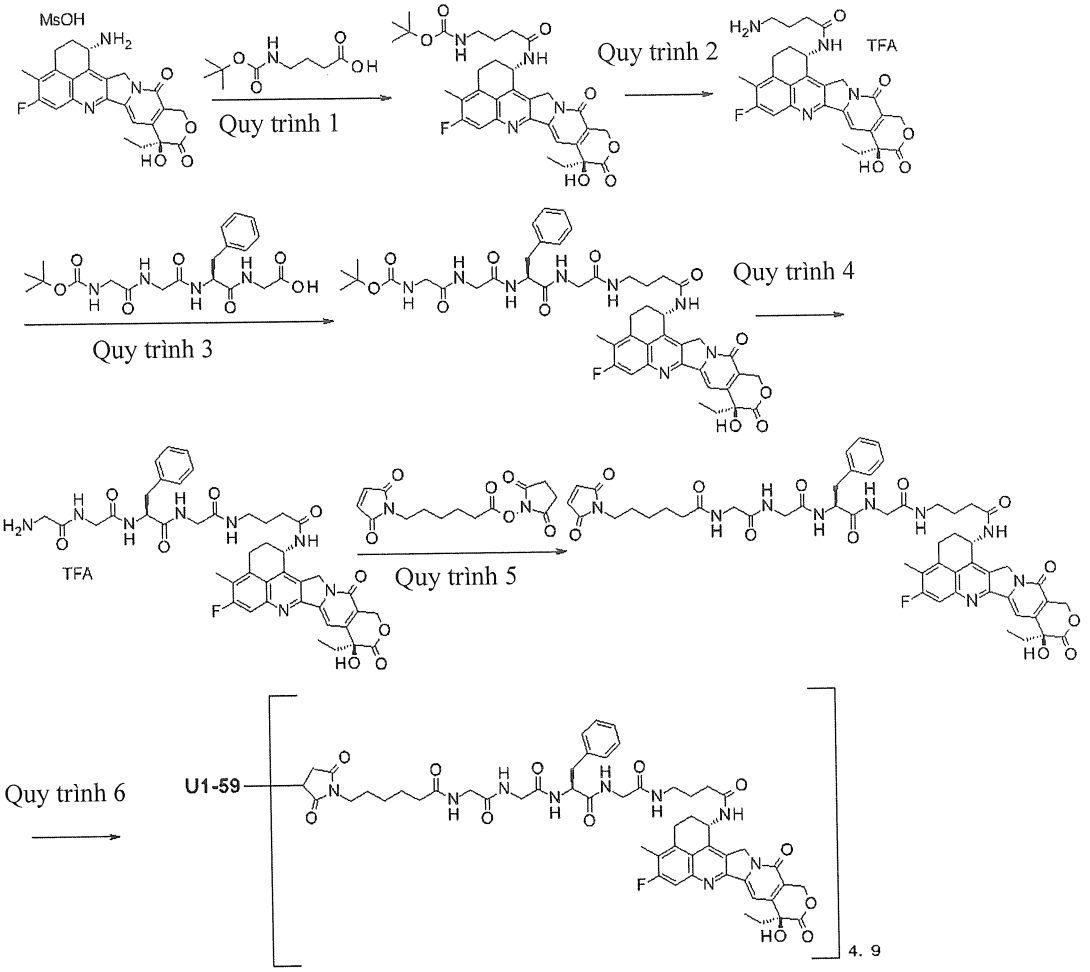
Sáng chế được mô tả cụ thể theo các ví dụ được trình bày dưới đây. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này. Ngoài ra, không được hiểu theo cách giới hạn sáng chế. Ngoài ra, trừ khi có quy định cụ thể khác, chất phản ứng, dung môi, và nguyên liệu ban đầu được mô tả trong bản mô tả này có thể dễ dàng có được từ nhà cung cấp thương mại.

Ví dụ tham khảo 1. Sản xuất U1-59

U1-59 được sản xuất theo phương pháp được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2007/077028.

Ví dụ 1. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (1)

(Công thức 32)



Quy trình 1: tert-butyl (4-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-4-oxobutyl)cacbamat

Hoà tan axit 4-(tert-butoxycacbonylamino)butanoic (0,237 g, 1,13 mmol) trong diclometan (10 mL), cho thêm N-hydroxysuxinimit (0,130 g, 1,13 mmol) và 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (0,216 g, 1,13 mmol), và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch phản ứng vào dung dịch N,N-dimetylformamit (10 mL) đã nạp exatecan mesylat (0,500 g, 0,94 mmol) và trietylamin (0,157 mL, 1,13 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (cloroform - cloroform : metanol = 8 : 2 (thể tích/thể tích)) cho hợp chất nêu ở đề mục này (0,595 g, định lượng).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,31 (9H, s), 1,58 (1H, t, J = 7,2 Hz), 1,66 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,89-1,82 (2H, m), 2,12-2,21 (3H, m), 2,39 (3H, s), 2,92 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,17 (2H, s), 5,16 (1H, d, J = 19,2 Hz), 5,24 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,42 (2H, s), 5,59-5,55 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,78 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,30 (1H, s),

7,79 (1H, d, J = 11,0 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,6 Hz).

MS (APCI) m/z: 621 $(M+H)^+$.

Quy trình 2: 4-amino-N-[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]butanamit trifloaxetat

Hoà tan hợp chất (0,388 g, 0,61 mmol) thu được trong Quy trình 1 nêu trên trong diclometan (9 mL). Sau khi thêm axit trifloaxetic vào (9 mL), khuấy trong 4 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (cloroform - lớp hữu cơ được phân lớp của cloroform : metanol : nước = 7 : 3 : 1 (thể tích/thể tích/thể tích)) cho hợp chất nêu ở đề mục này (0,343 g, định lượng).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0,87 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,79-1,92 (4H, m), 2,10-2,17 (2H, m), 2,27 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,40 (3H, s), 2,80-2,86 (2H, m), 3,15-3,20 (2H, m), 5,15 (1H, d, J=18,8 Hz), 5,26 (1H, d, J=18,8 Hz), 5,42 (2H, s), 5,54-5,61 (1H, m), 6,55 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,72 (3H, brs), 7,82 (1H, d, J=11,0 Hz), 8,54 (1H, d, J=8,6 Hz).

MS (APCI) m/z: 521 $(M+H)^+$.

Quy trình 3: N-(tert-butoxycacbonyl)glyxylglyxyl-L-phenylalanyl-N-(4-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-4-oxobutyl)glyxinamit

Hoà tan N-(tert-butoxycacbonyl)glyxylglyxyl-L-phenylalanylglyxin (0,081 g, 0,19 mmol) trong diclometan (3 mL), cho thêm N-hydroxysuxinimit (0,021 g, 0,19 mmol) và 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (0,036 g, 0,19 mmol), và khuấy trong 3,5 giờ. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch phản ứng vào dung dịch N,N-dimetylformamit (1,5 mL) đã nạp hợp chất (0,080 g, 0,15 mmol) thu được trong Quy trình 2 nêu trên và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (cloroform - cloroform : metanol = 8 : 2 (thể tích/thể tích)) cho hợp chất nêu ở đề mục này (0,106 g, 73%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,36 (9H, s), 1,71 (2H, m), 1,86 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,15-2,19 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,77 (1H, dd, J = 12,7, 8,8

Hz), 3,02 (1H, dd, J = 14,1, 4,7 Hz), 3,08-3,11 (2H, m), 3,16-3,19 (2H, m), 3,54 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,57-3,77 (4H, m), 4,46-4,48 (1H, m), 5,16 (1H, d, J = 19,2 Hz), 5,25 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,42 (2H, s), 5,55-5,60 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,00 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,17-7,26 (5H, m), 7,31 (1H, s), 7,71 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,80 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,92 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,27 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,2 Hz).

MS (APCI) m/z: 939 $(M+H)^+$.

Quy trình 4: Glyxylglyxyl-L-phenylalanyl-N-(4-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-4-oxobutyl)glyxinamit trifloaxetat

Hoà tan hợp chất (1,97 g, 2,10 mmol) thu được trong Quy trình 3 nêu trên trong diclometan (7 mL). Sau khi thêm axit trifloaxetic vào (7 mL), khuấy trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, và cho thêm toluen để chưng cất đồng sôi. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (cloroform - lớp hữu cơ được phân lớp của cloroform : metanol : nước = 7 : 3 : 1 (thể tích/thể tích/thể tích)) cho hợp chất nêu ở đề mục này (1,97 g, 99%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,71-1,73 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,12-2,20 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,75 (1H, dd, J = 13,7, 9,4 Hz), 3,03-3,09 (3H, m), 3,18-3,19 (2H, m), 3,58-3,60 (2H, m), 3,64 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,69 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,72 (1H, d, J = 5,5 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 16,8, 5,9 Hz), 4,50-4,56 (1H, m), 5,16 (1H, d, J = 19,2 Hz), 5,25 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,42 (2H, s), 5,55-5,60 (1H, m), 7,17-7,27 (5H, m), 7,32 (1H, s), 7,78-7,81 (2H, m), 7,95-7,97 (3H, m), 8,33-8,35 (2H, m), 8,48-8,51 (2H, m).

MS (APCI) m/z: 839 $(M+H)^+$.

Quy trình 5: N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)hexanoyl]glyxylglyxyl-L-phenylalanyl-N-(4-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-4-oxobutyl)glyxinamit

Bổ sung trietylamin (44,3 mL, 0,318 mmol) và N-suxinimidyl 6-maleimithexanoat

(119,7 mg, 0,388 mmol) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (1,2 mL) chứa hợp chất (337 mg, 0,353 mmol) thu được trong Quy trình 4 nêu trên, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (cloroform - cloroform : metanol = 5 : 1 (thể tích/thể tích)) cho hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (278,0 mg, 76%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 0,87 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,12-1,22 (2H, m), 1,40-1,51 (4H, m), 1,66-1,76 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,05-2,21 (6H, m), 2,39 (3H, s), 2,79 (1H, dd, J=14,0, 9,8 Hz), 2,98-3,21 (5H, m), 3,55-3,77 (8H, m), 4,41-4,48 (1H, m), 5,15 (1H, d, J=18,9 Hz), 5,24 (1H, d, J=18,9 Hz), 5,40 (1H, d, J=17,1 Hz), 5,44 (1H, d, J=17,1 Hz), 5,54-5,60 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,99 (2H, s), 7,20-7,27 (5H, m), 7,30 (1H, s), 7,70 (1H, t, J=5,5 Hz), 7,80 (1H, d, J=11,0 Hz), 8,03 (1H, t, J=5,8 Hz), 8,08 (1H, t, J=5,5 Hz), 8,14 (1H, d, J=7,9 Hz), 8,25 (1H, t, J=6,1 Hz), 8,46 (1H, d, J=8,5 Hz).

MS (APCI) m/z: 1032 $(M+H)^+$.

Quy trình 6: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (1)

Khử kháng thể: U1-59 thu được trong Ví dụ 1 được điều chế để có nồng độ kháng thể bằng 10 mg/mL bằng cách thay thế môi trường bằng PBS6.0/EDTA bằng cách sử dụng Quy trình chung B và Quy trình chung C được mô tả trong Phương pháp sản xuất 1. Thêm dung dịch này (1,00 mL) vào ống nghiệm polypropylen 2,0 mL và cho thêm dung dịch nước chứa TCEP 10 mM (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) (0,0307 mL; 4,6 đương lượng/phân tử kháng thể) và dung dịch nước chứa dikali hydro phosphat 1M (Nacalai Tesque, Inc.; 0,050 mL). Sau khi khẳng định là dung dịch này có pH = 7,4 +/- 0,1, liên kết disulfua ở phần bản lề trong kháng thể này được khử bằng cách ủ ở 37°C trong 1 giờ.

Liên hợp giữa kháng thể và thành phần liên kết dược chất: Sau khi ủ dung dịch này trong bể nước ở 22°C trong 10 phút, thêm dimetyl sulfoxit (Sigma-Aldrich Co. LLC; 0,0586 mL) và dung dịch dimetyl sulfoxit (0,0615 mL; 9,2 đương lượng/phân tử kháng thể) chứa 10 mM hợp chất thu được trong Quy trình nêu trên 5 vào và ủ trong bể nước ở 22°C trong 40 phút để liên hợp thành phần liên kết dược chất với kháng thể này. Tiếp theo, thêm vào đó dung dịch nước (0,0123 mL) chứa NAC 100mM (Sigma-Aldrich Co. LLC) và khuấy bằng cách sử dụng máy lắc vòng (MTR-103, do AS ONE Corporation

sản xuất) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút để ngừng phản ứng của thành phần liên kết dược chất.

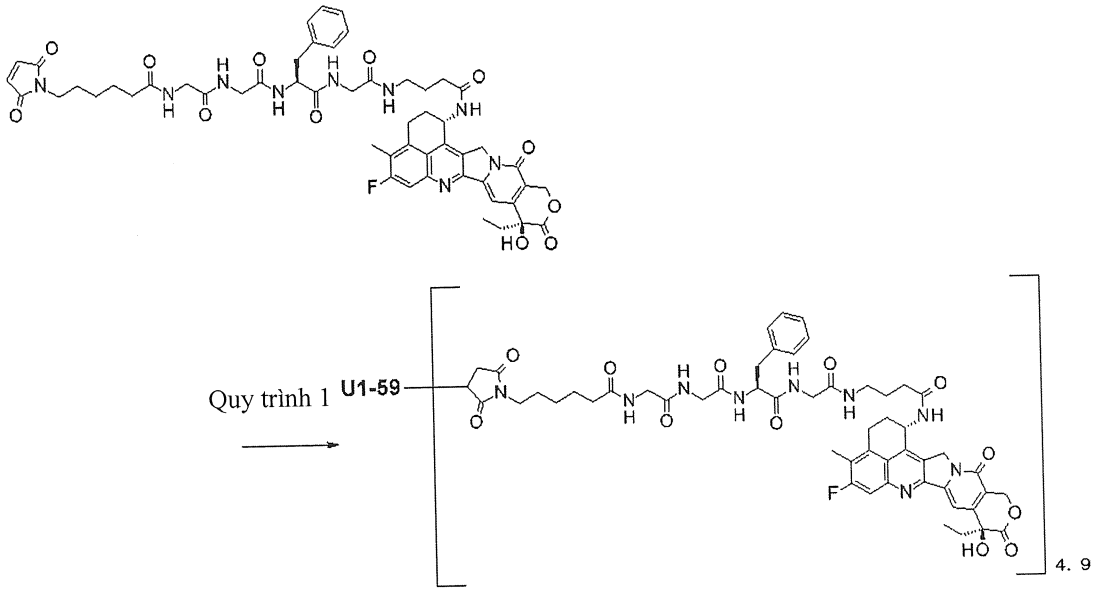
Tinh chế: Tinh chế dung dịch nêu trên bằng cách sử dụng Quy trình chung D (ABS được sử dụng làm dung dịch đệm) được mô tả trong Phương pháp sản xuất 1 để thu được 6 mL dung dịch chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này.

Xác định đặc tính hoá lý: Bằng cách sử dụng Quy trình chung E được mô tả trong Phương pháp sản xuất 1 (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 7280 và $E_{D,370}$ = 23400 được sử dụng), thu được các giá trị đặc trưng dưới đây.

Nồng độ kháng thể: 1,29 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 7,74 mg (77%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E: 4,9.

Ví dụ 2: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (2)

(Công thức 33)



Quy trình 1: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (2)

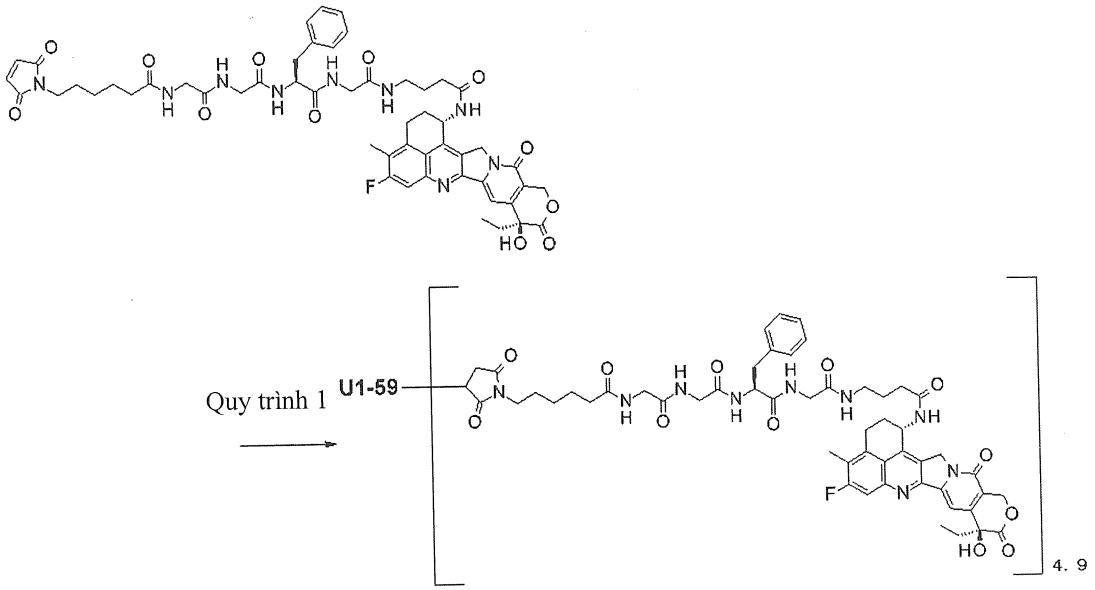
Bằng cách sử dụng U1-59 được sản xuất trong Ví dụ tham khảo 1 và hợp chất thu được trong Quy trình 5 nêu trên của Ví dụ 1, thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự như Quy trình 6 của Ví dụ 1.

Nồng độ kháng thể: 12,0 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 226,8 mg (91%), và số lượng

trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E: 4,9.

Ví dụ 3. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)

(Công thức 34)



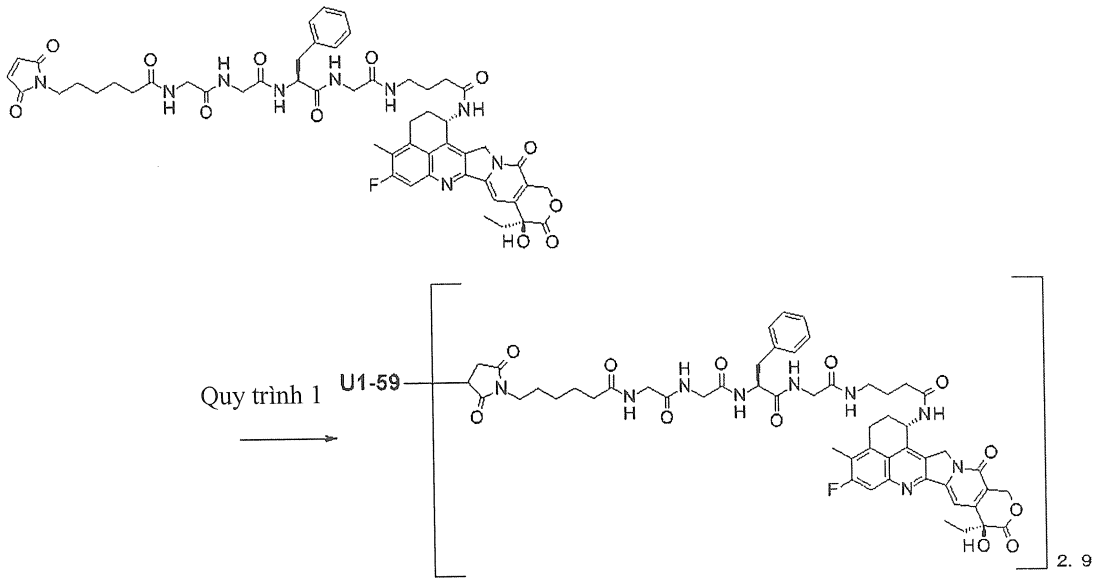
Quy trình 1: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)

Bằng cách sử dụng U1-59 thu được trong Ví dụ tham khảo 1 và hợp chất thu được trong Quy trình 5 của Ví dụ 1, thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự như Quy trình 6 của Ví dụ 1.

Nồng độ kháng thể: 16,9 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 219,7 mg (88%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E: 4,9.

Ví dụ 4. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (4)

(Công thức 35)



Quy trình 1: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (4)

Khử kháng thể: U1-59 thu được trong Ví dụ tham khảo 1 được điều chế để có nồng độ kháng thể bằng 10 mg/mL bằng cách thay thế môi trường bằng PBS6.0/EDTA bằng cách sử dụng Quy trình chung B và Quy trình chung C được mô tả trong Phương pháp sản xuất 1. Thêm dung dịch này (1,00 mL) vào ống nghiệm polypropylen 1,5 mL và nạp dung dịch nước chứa TCEP 10 mM (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) (0,0187 mL; 2,8 đương lượng/phân tử kháng thể) và dung dịch nước chứa dikali hydro phosphat 1M (Nacalai Tesque, Inc.; 0,0170 mL). Sau khi khẳng định là dung dịch này có pH = 7,0 +/- 0,1, liên kết disulfua ở phần bản lề trong kháng thể này được khử bằng cách ủ ở 37°C trong 1 giờ.

Liên hợp giữa kháng thể và thành phần liên kết dược chất: Sau khi thêm dung dịch dimetyl sulfoxit (0,0314 mL; 4,7 đương lượng/phân tử kháng thể) chứa 10 mM hợp chất thu được trong Quy trình nêu trên 5 vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng, ủ ở 15°C trong 1 giờ để liên hợp thành phần liên kết dược chất với kháng thể này. Tiếp theo, thêm dung dịch nước (0,0123 mL; 18,4 đương lượng/phân tử kháng thể) chứa NAC 100 mM (Sigma-Aldrich Co. LLC) vào đó và ủ ở nhiệt độ trong phòng thêm 20 phút để ngừng phản ứng của thành phần liên kết dược chất.

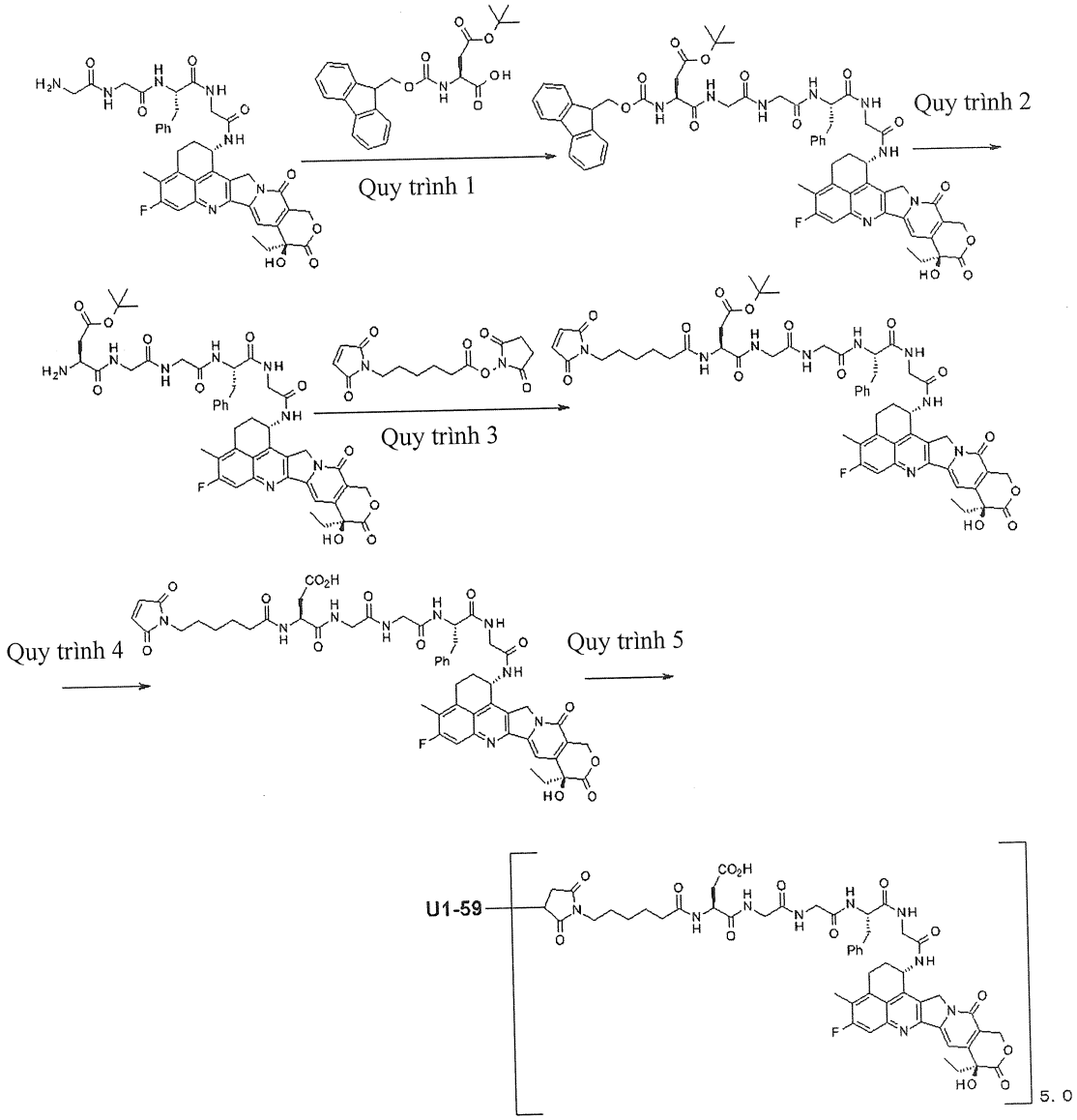
Tinh chế: Tinh chế dung dịch nêu trên bằng cách sử dụng Quy trình chung D (ABS được sử dụng làm dung dịch đệm) được mô tả trong Phương pháp sản xuất 1 để thu được 6 mL dung dịch chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này. Sau đó, cô dung dịch theo Quy trình chung A.

Xác định đặc tính hoá lý: Bằng cách sử dụng Quy trình chung E được mô tả trong Phương pháp sản xuất 1 (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5000, và $E_{D,370}$ = 19000 được sử dụng), thu được các giá trị đặc trưng dưới đây.

Nồng độ kháng thể: 1,02 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 6,1 mg (61%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E: 2,9; và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung F (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5000 được sử dụng): 3,2.

Ví dụ 5. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (5)

(Công thức 36)



Quy trình 1: tert-butyl (5S,14S)-5-benzyl-1-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-

10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-14-{[(9H-floren-9-ylmetoxy)cacbonyl]amino}-1,4,7,10,13-pentaoxo-3,6,9,12-tetraazahexadecan-16-oat

Trong điều kiện làm lạnh bằng đá, thêm N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (0,123 g, 0,497 mmol) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (10,0 mL) chứa glyxylglyxyl-L-phenylalanyl-N-[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]glyxinamit (dạng tự do của dược chất được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 1997/46260; 0,250 g, 0,332 mmol), N-hydroxysuxinimit (57,2 mg, 0,497 mmol), và 4-tert-butyl N-[(9H-floren-9-ylmetoxy)cacbonyl]-L-axit aspartic (0,205 g, 0,497 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (cloroform - cloroform : metanol = 9 : 1 (thể tích/thể tích)) cho hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,278 g, 73%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 0,86 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,35 (9H, s), 1,79-1,90 (2H, m), 2,03-2,25 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,40-2,51 (2H, m), 2,64-2,82 (2H, m), 2,98 (1H, dd, J = 13,7, 4,6 Hz), 3,16 (2H, brs), 3,55 (1H, dd, J = 16,7, 5,7 Hz), 3,63-3,80 (4H, m), 4,16-4,34 (3H, m), 4,36-4,50 (2H, m), 5,23 (2H, s), 5,37 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,43 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,51-5,62 (1H, m), 6,52 (1H, s), 7,10-7,25 (5H, m), 7,26-7,33 (3H, m), 7,39 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,65-7,72 (3H, m), 7,80 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,86 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,98 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,15 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,31 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,7 Hz).

MS (ESI) m/z: 1147 $(M+H)^+$.

Quy trình 2: tert-butyl (5S,14S)-14-amino-5-benzyl-1-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-1,4,7,10,13-pentaoxo-3,6,9,12-tetraazahexadecan-16-oat

Thêm piperidin (0,240 mL, 2,42 mmol) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (2,00 mL) chứa hợp chất (0,279 g, 0,242 mmol) thu được trong Quy trình 1 nêu trên, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (cloroform - cloroform : metanol = 2 : 1

(thể tích/thể tích)) cho hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,265 g, định lượng).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,39 (9H, s), 1,81-1,94 (1H, m), 2,07-2,28 (2H, m), 2,37 (1H, dd, J = 15,8, 8,0 Hz), 2,43 (3H, s), 2,60 (1H, dd, J = 15,8, 4,9 Hz), 2,75-2,82 (1H, m), 3,00 (1H, dd, J = 13,9, 4,5 Hz), 3,16-3,25 (2H, m), 3,50-3,61 (2H, m), 3,65-3,81 (5H, m), 4,40-4,51 (1H, m), 5,27 (2H, dd, J = 24,1, 19,0 Hz), 5,43 (2H, dd, J = 21,3, 16,2 Hz), 5,56-5,65 (1H, m), 6,55 (1H, s), 7,15-7,28 (5H, m), 7,33 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 11,0 Hz), 8,04 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,26-8,39 (2H, m), 8,44 (1H, d, J = 8,2 Hz).

Quy trình 3: tert-butyl (5S,14S)-5-benzyl-14-{[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)hexanoyl]amino}-1-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-1,4,7,10,13-pentaoxo-3,6,9,12-tetraazahexadecan-16-oat

Thêm N-suxinimidyl 6-maleimit hexanoat (40,0 mg, 0,130 mmol) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (2,00 mL) chứa hợp chất (0,100 g, 0,108 mmol) thu được trong Quy trình 2 nêu trên, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (cloroform - cloroform : metanol = 9 : 1 (thể tích/thể tích)) cho hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (80,0 mg, 66%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,13-1,23 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,42-1,54 (4H, m), 1,80-1,96 (2H, m), 2,08-2,25 (4H, m), 2,35-3,76 (15H, m), 2,43 (3H, s), 4,39-4,49 (1H, m), 4,55-4,67 (1H, m), 5,21-5,34 (2H, m), 5,43 (2H, dd, J = 21,1, 16,4 Hz), 5,56-5,64 (1H, m), 6,55 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 0,8 Hz), 7,16-7,26 (5H, m), 7,33 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 11,3 Hz), 8,04-8,18 (3H, m), 8,30-8,37 (1H, m), 8,43 (1H, d, J = 8,6 Hz).

MS (ESI) m/z: 1118 $(M+H)^+$.

Quy trình 4: N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)hexanoyl]-L-alpha-aspartylglyxylglyxyl-L-phenylalanyl-N-[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]glyxinamit

Trong điều kiện làm lạnh bằng đá, thêm axit trifloaxetic (4,00 mL) vào hợp chất (70,0 mg, 62,6 umoL) thu được trong Quy trình 3 nêu trên và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm cho hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (55,0 mg, 83%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,14-1,24 (2H, m), 1,41-1,53 (4H, m), 1,79-1,95 (2H, m), 2,08-2,28 (4H, m), 2,37-2,60 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,63-2,82 (2H, m), 2,99 (1H, dd, J = 14,1, 5,1 Hz), 3,12-3,25 (2H, m), 3,29-3,44 (1H, m), 3,52-3,80 (6H, m), 4,38-4,48 (1H, m), 4,56 (1H, dd, J = 13,7, 7,4 Hz), 5,27 (2H, dd, J = 24,3, 18,8 Hz), 5,43 (2H, dd, J = 21,5, 16,4 Hz), 5,57-5,62 (1H, m), 6,55 (1H, s), 7,01 (2H, s), 7,15-7,26 (5H, m), 7,33 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,98 (1H, brs), 8,08 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,34 (1H, brs), 8,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,26 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 1062 $(M+H)^+$.

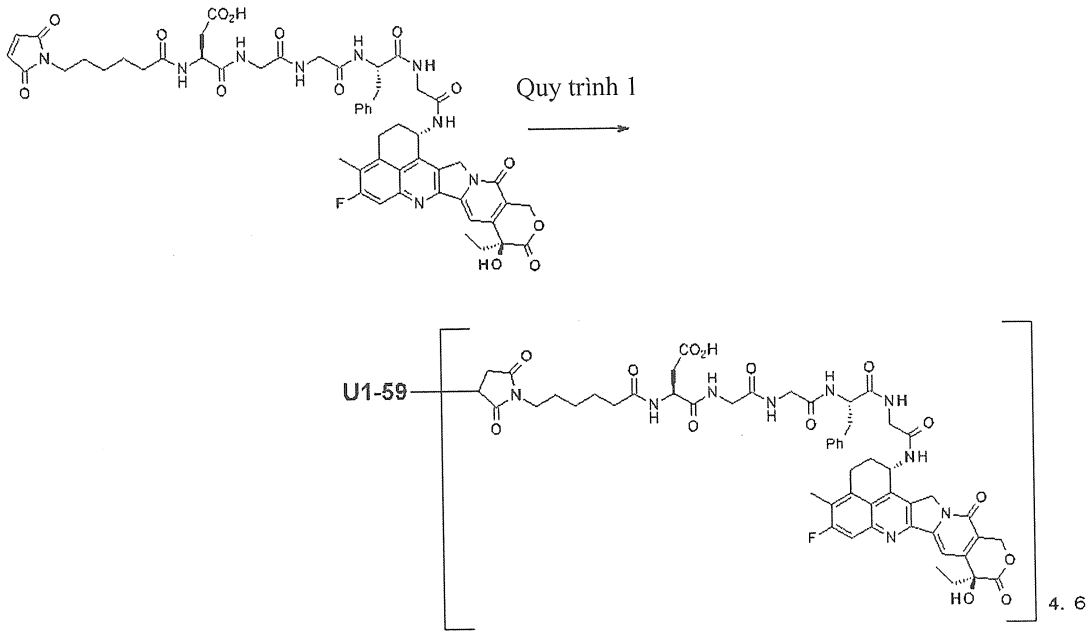
Quy trình 5: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (5)

Bằng cách sử dụng U1-59 tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1 và hợp chất thu được trong Quy trình 4 nêu trên, thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự như Quy trình 6 của Ví dụ 1.

Nồng độ kháng thể: 1,36 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 8,16 mg (82%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 7620, $E_{D,370}$ = 23700 được sử dụng): 5,0.

Ví dụ 6. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (6)

(Công thức 37)



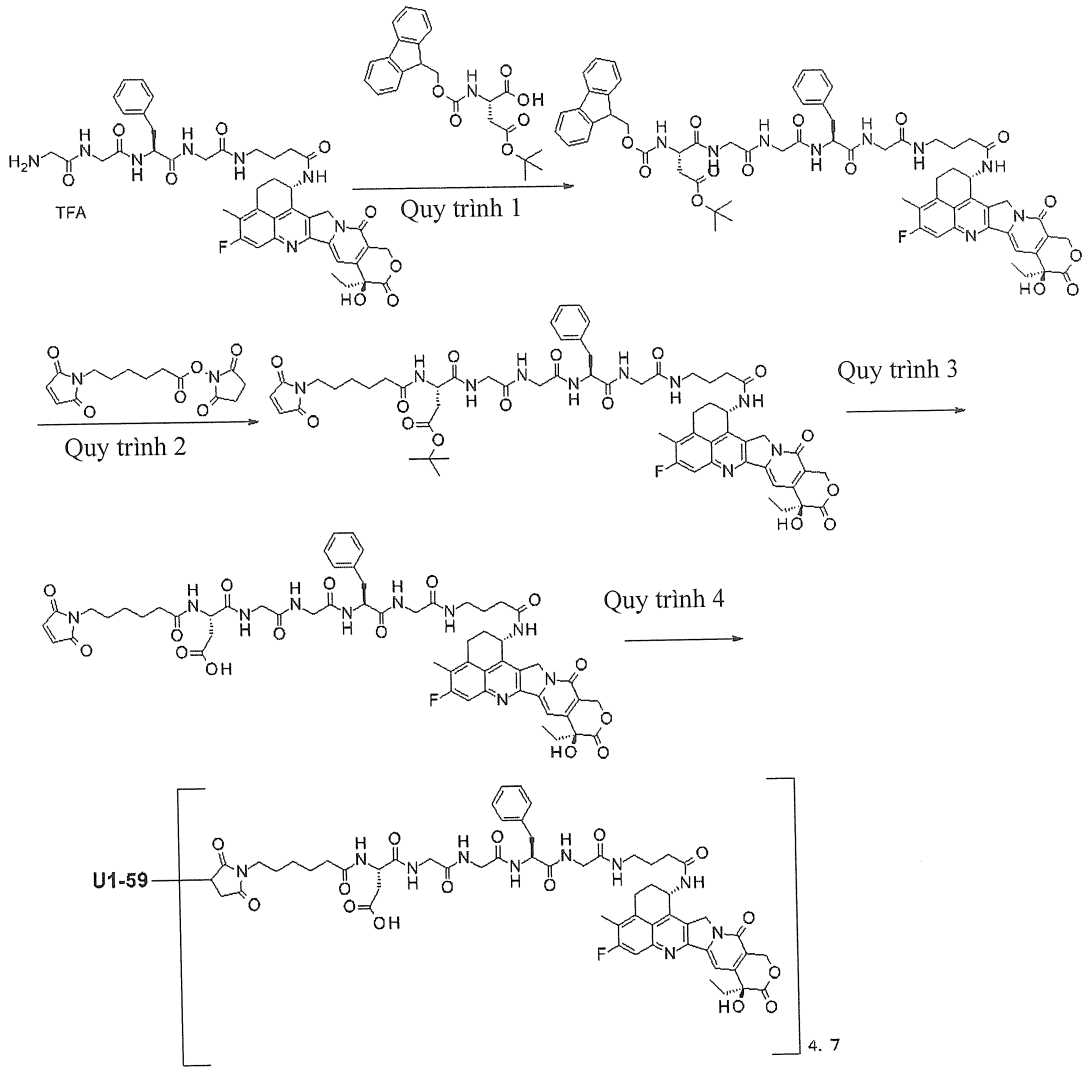
Quy trình 1: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (6)

Bằng cách sử dụng U1-59 tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1 và hợp chất thu được trong Quy trình 4 nêu trên của Ví dụ 5, thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự như Quy trình 6 của Ví dụ 1.

Nồng độ kháng thể: 11,5 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 224,2 mg (90%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 7620, $E_{D,370}$ = 23700 được sử dụng): 4,6.

Ví dụ 7. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (7)

(Công thức 38)



Quy trình 1: tert-butyl (3S,12S)-12-benzyl-21-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-3-{[(9H-floren-9-ylmetoxy)cacbonyl]amino}-4,7,10,13,16,21-hexaoxo-5,8,11,14,17-pentaazahenicosan-1-oat

Hoà tan axit (2S)-4-tert-butoxy-2-{[(9H-floren-9-ylmetoxy)cacbonyl]amino}-4-oxobutanoic (0,625 g, 1,52 mmol) trong diclometan (10,0 mL), cho thêm N-hydroxysuxinimit (0,175 g, 1,52 mol) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (0,291 g, 1,52 mmol), và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch phản ứng vào dung dịch N,N-dimetylformamit (10,0 mL) đã được nạp hợp chất (1,00 g, 1,01 mmol) thu được trong Quy trình 4 nêu trên của Ví dụ 1 và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (cloroform - cloroform : metanol = 8 : 2 (thể tích/thể

tích)) cho hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,873 g, 70%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 0,88 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,37 (9H, s), 1,68-1,78 (2H, m), 1,81-1,93 (2H, m), 2,10-2,23 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,68-2,85 (3H, m), 2,99-3,22 (5H, m), 3,58-3,81 (6H, m), 4,19-4,36 (3H, m), 4,38-4,52 (2H, m), 5,17 (1H, d, J=19,2 Hz), 5,25 (1H, d, J=19,2 Hz), 5,43 (2H, s), 5,54-5,62 (1H, m), 6,55 (1H, s), 7,15-7,34 (8H, m), 7,41 (2H, t, J=7,2 Hz), 7,66-7,75 (4H, m), 7,81 (1H, d, J=11,0 Hz), 7,88 (2H, d, J=7,4 Hz), 8,01-8,06 (1H, m), 8,14 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,17-8,22 (1H, m), 8,25-8,30 (1H, m), 8,47 (1H, d, J=8,6 Hz).

MS (APCI) m/z: 1232 $(M+H)^+$.

Quy trình 2: tert-butyl (3S,12S)-12-benzyl-3-{[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)hexanoyl]amino}-21-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-4,7,10,13,16,21-hexaoxo-5,8,11,14,17-pentaazahenicosan-1-oat

Hoà tan hợp chất (0,800 g, 0,649 mmol) thu được trong Quy trình 1 nêu trên trong N,N-dimetylformamit (3,00 mL), cho thêm piperidin (0,643 mL, 6,49 mmol), và khuấy trong 1 giờ. Loại bỏ dung đến còn cặn khô trong áp suất giảm và hoà tan cặn thu được trong N,N-dimetylformamit (10 mL). Sau khi thêm N-suxinimidyl 6-maleimit hexanoat (0,300 g, 0,974 mmol), khuấy trong 20 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (cloroform - cloroform : metanol = 8 : 2 (thể tích/thể tích)) cho hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,224 g, 29%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 0,87 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,15-1,22 (2H, m), 1,35 (9H, s), 1,44-1,47 (4H, m), 1,71-1,73 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,08 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,13-2,20 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,67 (1H, dt, J = 11,1, 4,8 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 13,6, 9,4 Hz), 2,99-3,17 (6H, m), 3,31-3,36 (2H, m), 3,57-3,76 (6H, m), 4,45-4,47 (1H, m), 4,57-4,60 (1H, m), 5,16 (1H, d, J = 18,7 Hz), 5,25 (1H, d, J = 18,7 Hz), 5,42 (2H, s), 5,55-5,60 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,99 (2H, s), 7,15-7,27 (5H, m), 7,31 (1H, s), 7,70 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,99 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,09-8,12 (3H, m), 8,25 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,45 (1H, d, J = 9,1 Hz).

MS (APCI) m/z: 1203 $(M+H)^+$.

Quy trình 3: N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)hexanoyl]-L-alpha-aspartylglyxylglyxyl-L-phenylalanyl-N-(4-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-4-oxobutyl)glyxinamit

Hợp chất (0,224 g, 0,186 mmol) thu được trong Quy trình nêu trên 2 được cho phản ứng theo cách tương tự như Quy trình 2 của Ví dụ 1 cho hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (21,2 mg, 10%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,13-1,21 (2H, m), 1,42-1,45 (6H, m), 1,70-1,72 (2H, m), 1,85-1,88 (2H, m), 2,06-2,20 (6H, m), 2,39 (3H, s), 2,63-2,67 (1H, m), 2,78-2,81 (1H, m), 3,04-3,12 (6H, m), 3,63-3,70 (6H, m), 4,46-4,52 (2H, m), 5,16 (1H, d, J = 19,2 Hz), 5,25 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,42 (2H, s), 5,55-5,58 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,99 (2H, s), 7,18-7,23 (6H, m), 7,30 (1H, s), 7,71 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,99-8,02 (1H, m), 8,10-8,11 (3H, m), 8,27-8,30 (1H, m), 8,47-8,50 (1H, m).

MS (APCI) m/z: 1147 $(M+H)^+$.

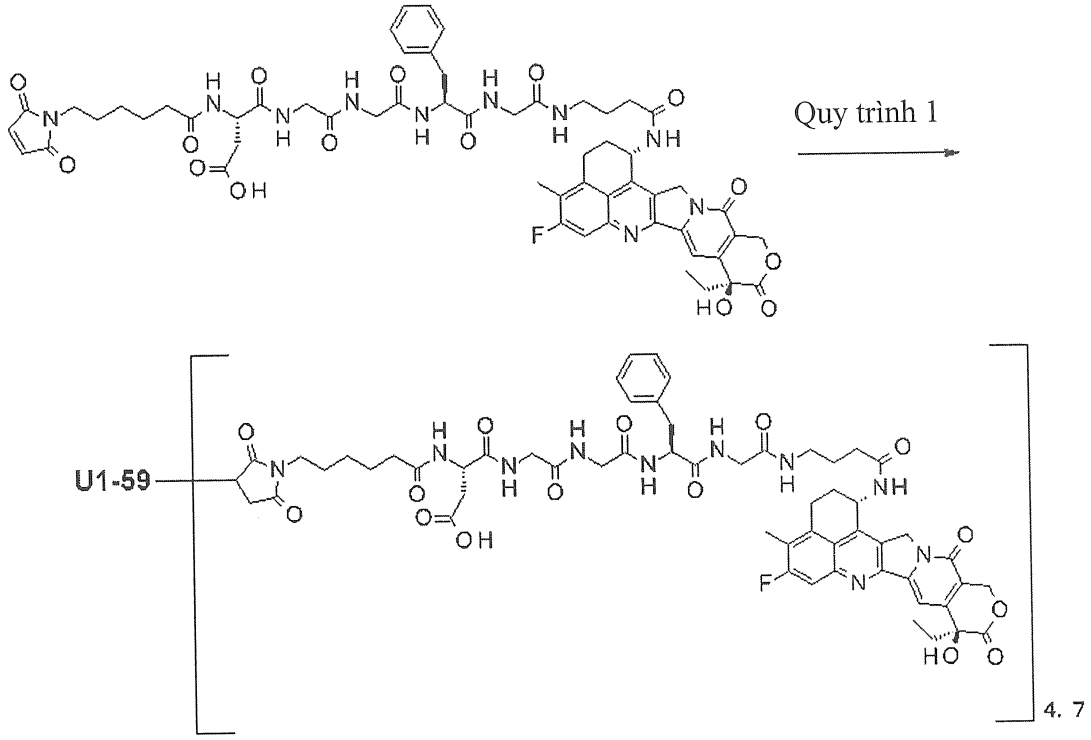
Quy trình 4: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (7)

Bằng cách sử dụng U1-59 tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1 và hợp chất thu được trong Quy trình nêu trên 3, thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự như Quy trình 6 của Ví dụ 1.

Nồng độ kháng thể: 1,39 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 8,34 mg (83%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 7670, $E_{D,370}$ = 24800 được sử dụng): 4,7.

Ví dụ 8. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (8)

(Công thức 39)



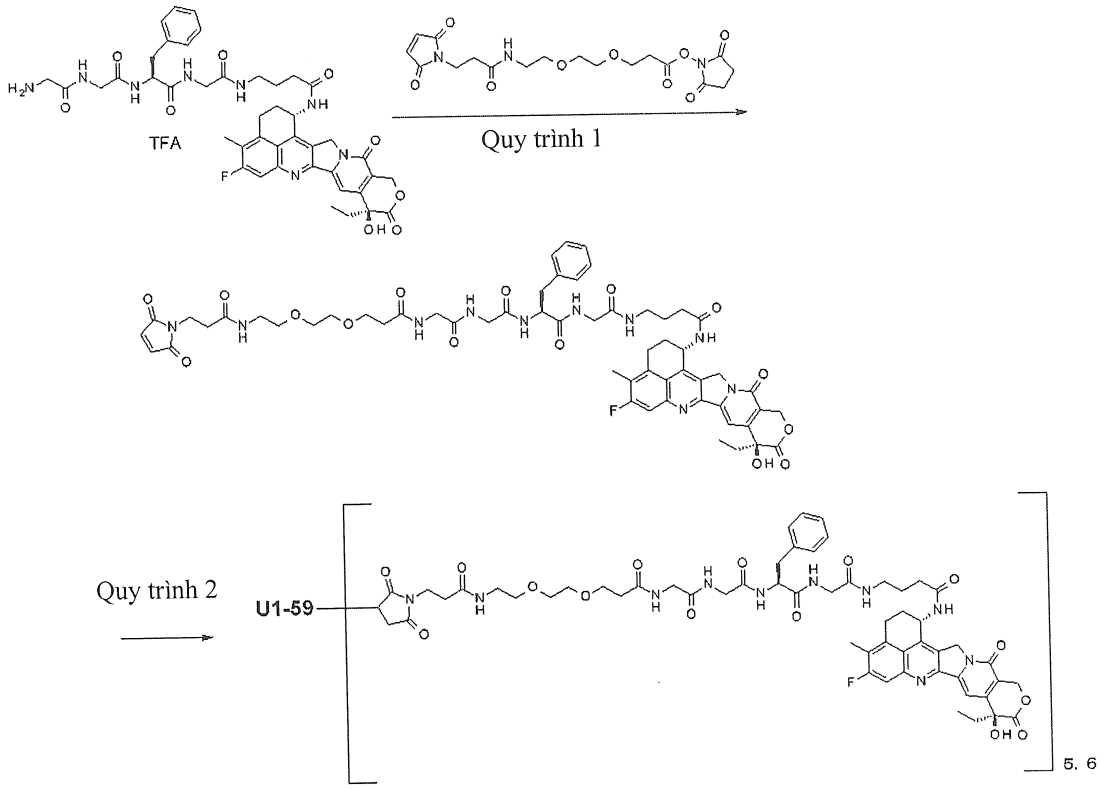
Quy trình 1: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (8)

Bằng cách sử dụng U1-59 tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1 và hợp chất thu được trong Quy trình nêu trên 3 của Ví dụ 7, thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự như Quy trình 6 của Ví dụ 1.

Nồng độ kháng thể: 11,2 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 228,5 mg (91%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 7670, $E_{D,370}$ = 24800 được sử dụng): 4,7.

Ví dụ 9. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (9)

(Công thức 40)



Quy trình 1: N-{3-[2-(2-{[3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)propanoyl]amino}ethoxy)ethoxy]propanoyl}glyxylglyxyl-L-phenylalanyl-N-(4-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-4-oxobutyl)glyxinamit

Hợp chất (100 mg, 0,119 mmol) thu được trong Quy trình 4 nêu trên của Ví dụ 1 được cho phản ứng theo cách tương tự như Quy trình 5 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng N-suxinimidyl 3-(2-(2-(3-maleinimitpropanamit)etoxy)etoxy)propanoat (50,7 mg, 0,119 mmol) thay vì N-suxinimidyl 6-maleimit hexanoat để cho hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (66,5 mg, 48%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,65-1,74 (2H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 2,07-2,19 (4H, m), 2,30 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,33-2,36 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,76 (1H, dd, J = 13,7, 9,8 Hz), 2,96-3,18 (9H, m), 3,42-3,44 (4H, m), 3,53-3,76 (10H, m), 4,43 (1H, td, J = 8,6, 4,7 Hz), 5,14 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,23 (1H, d, J = 18,8 Hz), 5,38 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,42 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,52-5,58 (1H, m), 6,52 (1H, s), 6,98 (2H, s), 7,12-7,17 (1H, m), 7,18-7,25 (4H, m), 7,29 (1H, s), 7,69 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,98-8,03 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,23 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 9,0 Hz).

MS (APCI) m/z: 1149 $(M+H)^+$.

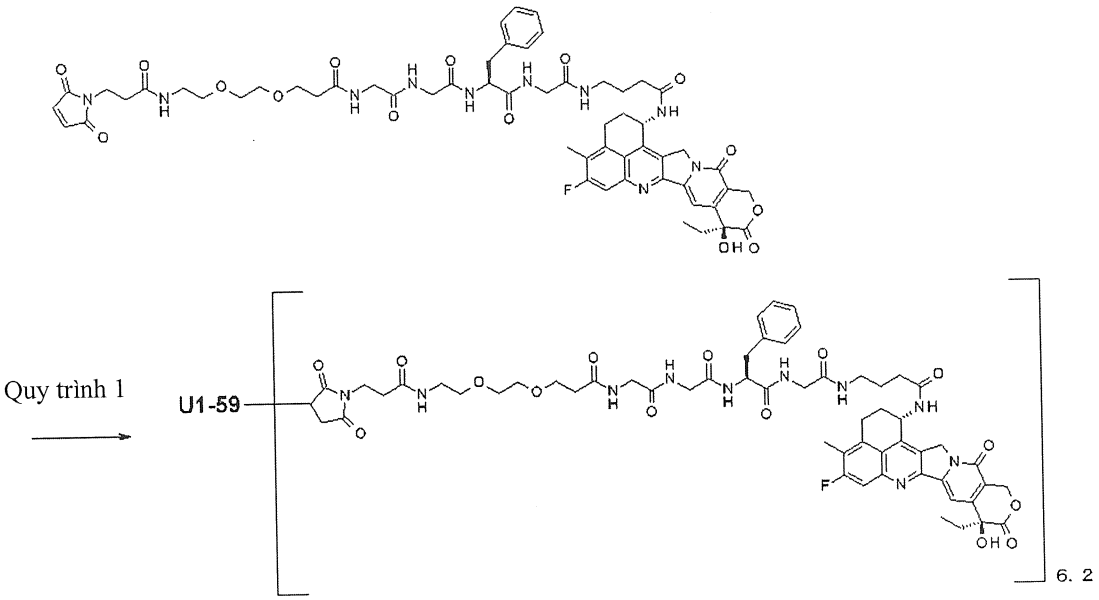
Quy trình 2: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (9)

Bằng cách sử dụng U1-59 tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1 và hợp chất thu được trong Quy trình nêu trên 1, thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự như Quy trình 6 của Ví dụ 1.

Nồng độ kháng thể: 2,08 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 18,7 mg (94%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm ệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 4964, $E_{D,370}$ = 18982 được sử dụng): 5,6.

Ví dụ 10. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)

(Công thức 41)



Quy trình 1: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)

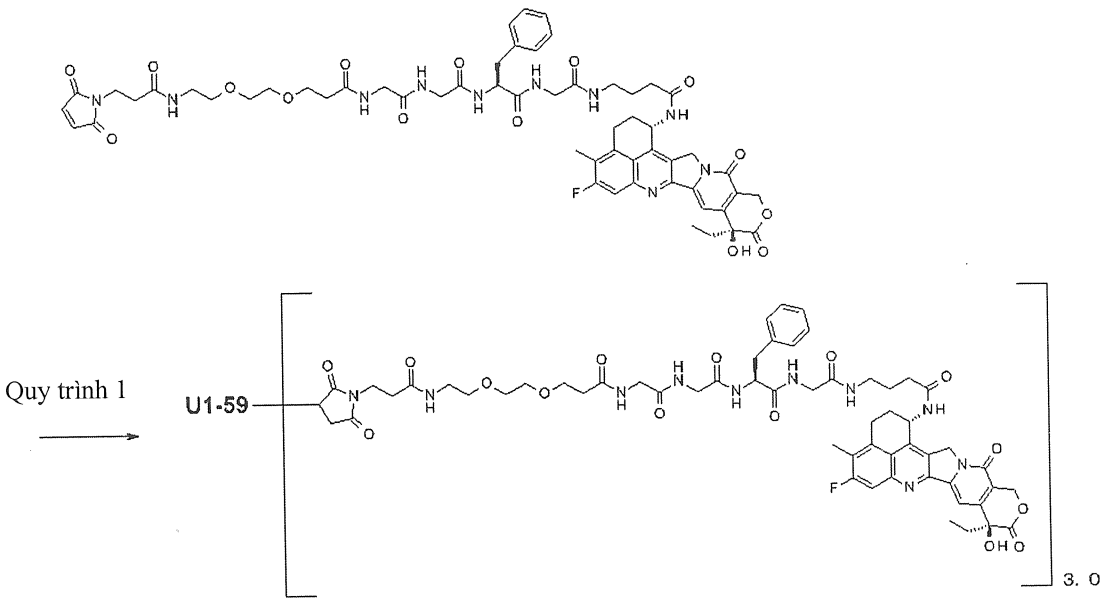
Bằng cách sử dụng U1-59 tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1 và hợp chất thu được trong Quy trình nêu trên 1 của Ví dụ 9, thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự như Quy trình 6 của Ví dụ 1.

Nồng độ kháng thể: 19,7 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 236,4 mg (95%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 4964, $E_{D,370}$ = 18982 được sử dụng): 6,2; và số lượng trung bình phân tử dược

chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung F (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 4964 được sử dụng): 6,4.

Ví dụ 11. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (11)

(Công thức 42)



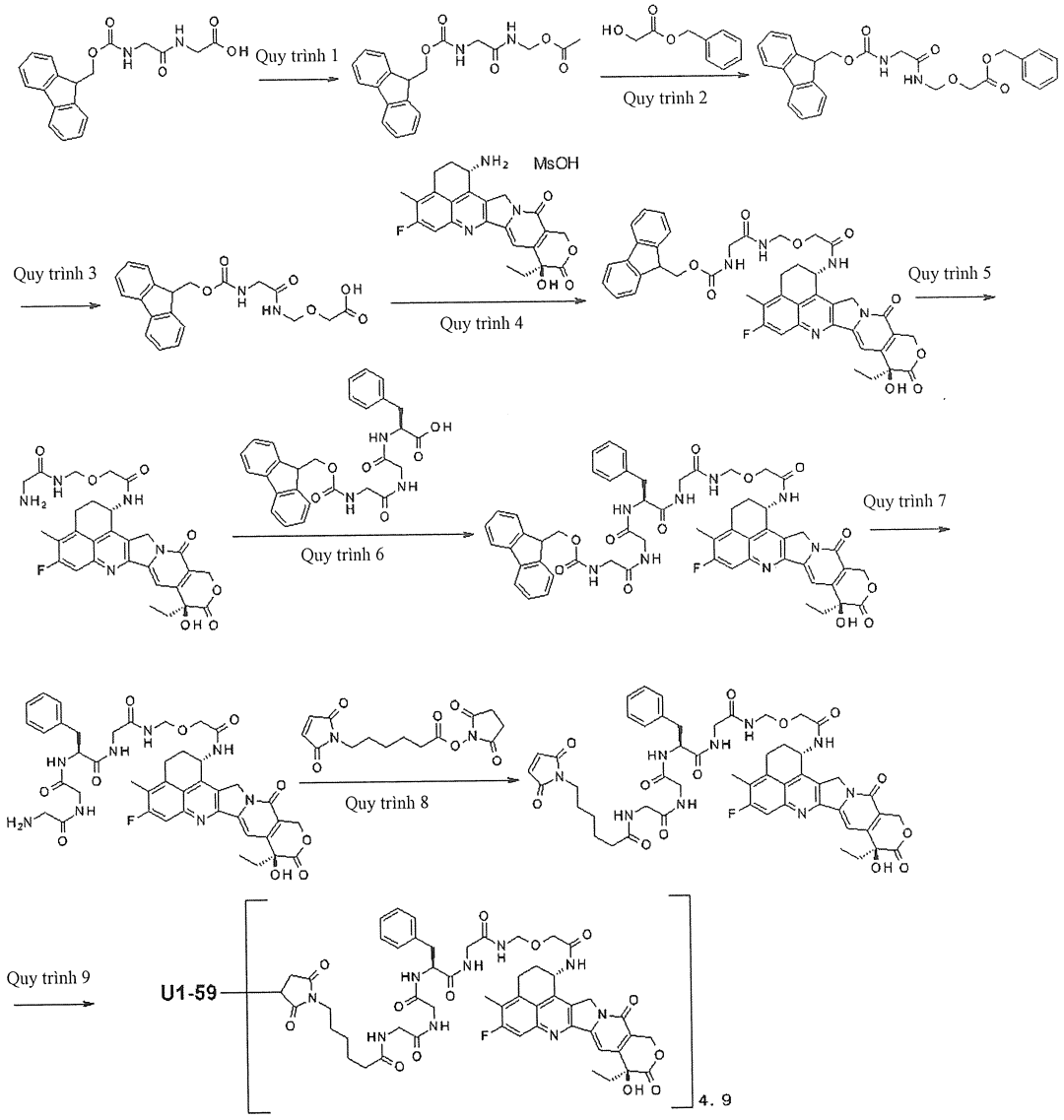
Quy trình 1: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (11)

Bằng cách sử dụng U1-59 tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1 và hợp chất thu được trong Quy trình 1 nêu trên của Ví dụ 9, thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự như Quy trình 1 của Ví dụ 4.

Nồng độ kháng thể: 0,88 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 5,28 mg (53%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 4964, $E_{D,370}$ = 18982 được sử dụng): 3,0; và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung F (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 4964 được sử dụng): 3,3.

Ví dụ 12. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (12)

(Công thức 43)



Quy trình 1: ({N-[(9H-floren-9-ylmetoxy)cacbonyl]glyxyl}amino)metyl axetat

Thêm pyridin (1,16 mL, 14,7 mmol) và chì tetraaxetat (6,84 g, 14,7 mmol) vào hỗn hợp chứa N-9-florenylmetoxycacbonylglyxylglyxin (4,33 g, 12,2 mmol), tetrahydrofuran (120 ml), và toluen (40,0 ml), và hồi lưu kèm theo gia nhiệt trong 5 giờ. Sau khi làm nguội dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, loại bỏ chất không tan bằng cách lọc qua Celite, và cô dịch lọc trong áp suất giảm. Hoà tan cặn thu được trong etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối bão hoà, và sau đó làm khô lớp hữu cơ bằng magiê sulfat khan. Sau khi loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel [hexan : etyl axetat = 9 : 1 (thể tích/thể tích) - etyl axetat) để cho hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (3,00 g, 67%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) delta: 2,07 (3H, s), 3,90 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,23 (1H, t, J = 7,0 Hz), 4,46 (2H, d, J = 6,6 Hz), 5,26 (2H, d, J = 7,0 Hz), 5,32 (1H, brs), 6,96 (1H,

brs), 7,32 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,41 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,59 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,77 (2H, d, J = 7,3 Hz).

Quy trình 2: Benzyl [({N-[(9H-floren-9-ylmetoxy)cacbonyl]glyxyl}amino) metoxy]axetat

Thêm kali tert-butoxit (2,24 g, 20,0 mmol) vào dung dịch tetrahydrofuran (40,0 mL) chứa hợp chất (3,68 g, 10,0 mmol) thu được trong Quy trình 1 nêu trên và benzyl glycolat (4,99 g, 30,0 mmol), ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Dung dịch phản ứng được cho thêm etyl axetat và nước ở 0°C và chiết bằng etyl axetat và cloroform. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat và lọc. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hoà tan cặn thu được trong dioxan (40,0 mL) và nước (10,0 mL), nạp natri hydrocacbonat (1,01 g, 12,0 mmol) và 9-fluorenylmetyl cloroformat (2,59 g, 10,0 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cho thêm nước và chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ thu được bằng natri sulfat và lọc. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (hexan : etyl axetat = 100 : 0 (thể tích/thể tích) - 0 : 100) để cho hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất dầu không màu (1,88 g, 40%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) delta: 3,84 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,24 (3H, t, J = 6,5 Hz), 4,49 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,88 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,15-5,27 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,74 (1H, brs), 7,31-7,39 (7H, m), 7,43 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,61 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,79 (2H, d, J = 7,4 Hz).

Quy trình 3: axit [({N-[(9H-floren-9-ylmetoxy)cacbonyl]glyxyl}amino)metoxy]axetic

Hoà tan hợp chất (1,88 g, 3,96 mmol) thu được trong Quy trình 2 nêu trên trong etanol (40,0 mL) và etyl axetat (20,0 mL). Sau khi thêm chất xúc tác paladi cacbon (376 mg) vào, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro trong 2 giờ. Loại bỏ chất không tan bằng cách lọc qua Celite, và loại bỏ dung môi của dịch lọc trong áp suất giảm cho hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (1,52 g, định lượng).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 3,62 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,97 (2H, s), 4,18-4,32 (3H, m), 4,60 (2H, d, J = 6,7 Hz), 7,29-7,46 (4H, m), 7,58 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,72 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,90 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,71 (1H, t, J = 6,5 Hz).

Quy trình 4: 9H-fluoren-9-ylmetyl(2-{[(2-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-

10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-2-oxoetoxy)metyl]amino}-2-oxoetyl)cacbamat

Trong điều kiện làm lạnh bằng đá, thêm N,N-diisopropyletylamin (92,9 uL, 0,533 mmol) và N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (0,143 g, 0,693 mmol) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (10,0 mL) chứa exatecan mesylat (0,283 g, 0,533 mmol), N-hydroxysuxinimit (61,4 mg, 0,533 mmol), và hợp chất (0,205 g, 0,533 mmol) thu được trong Quy trình 3 nêu trên, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (cloroform - lớp hữu cơ được phân lớp của cloroform : metanol : nước = 7 : 3 : 1 (thể tích/thể tích/thể tích)) cho hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,352 g, 82%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 0,81 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,73-1,87 (2H, m), 2,06-2,20 (2H, m), 2,34 (3H, s), 3,01-3,23 (2H, m), 3,58 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,98 (2H, s), 4,13-4,25 (3H, m), 4,60 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,09-5,22 (2H, m), 5,32-5,42 (2H, m), 5,50-5,59 (1H, m), 6,49 (1H, s), 7,24-7,30 (3H, m), 7,36 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,53 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,66 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,84 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,77 (1H, t, J = 6,7 Hz).

MS (ESI) m/z: 802 $(M+H)^+$.

Quy trình 5: N-[(2-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-2-oxoetoxy)metyl]glyxinamit

Thêm piperidin (1,1 mL) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (11,0 mL) chứa hợp chất (0,881 g, 1,10 mmol) thu được trong Quy trình 4 nêu trên, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được hỗn hợp chứa hợp chất nêu ở đề mục này. Hỗn hợp này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình 6: N-[(9H-floren-9-ylmetoxy)cacbonyl]glyxylglyxyl-L-phenylalanyl-N-[(2-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-2-oxoetoxy)metyl]glyxinamit

Trong điều kiện làm lạnh bằng đá, thêm N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (0,181 g, 0,878 mmol) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (50,0 mL) chứa hỗn hợp (0,439 mmol) thu được trong Quy trình 5 nêu trên, N-hydroxysuxinimit (0,101 g, 0,878 mmol), và N-[(9H-floren-9-ylmetoxy)cacbonyl]glyxylglyxyl-L-phenylalanin (hợp chất được mô tả trong đơn sáng chế Nhật Bản số 2002-60351; 0,440 g, 0,878 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (cloroform - cloroform : metanol = 9 : 1 (thể tích/thể tích)) cho hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (0,269 g, 58%).

MS (ESI) m/z: 1063 $(M+H)^+$.

Quy trình 7: Glyxylglyxyl-L-phenylalanyl-N-[(2-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-2-oxoetoxy)metyl]glyxinamit

Thêm piperidin (0,251 mL, 2,53 mmol) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (4,00 mL) chứa hợp chất (0,269 g, 0,253 mmol) thu được trong Quy trình 6 nêu trên, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được hỗn hợp chứa hợp chất nêu ở đề mục này. Hỗn hợp này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình 8: N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl)hexanoyl]glyxylglyxyl-L-phenylalanyl-N-[(2-{[(1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-2-oxoetoxy)metyl]glyxinamit

Thêm N-suxinimidyl 6-maleimit hexanoat (0,156 g, 0,506 mmol) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (10,0 mL) chứa hợp chất (0,253 mmol) thu được trong Quy trình 7 nêu trên, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột silicagel (cloroform - cloroform : metanol = 9 : 1 (thể tích/thể tích)) cho hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,100 g, 38%).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) delta: 0,83 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,09-1,21 (2H, m), 1,33-1,47 (4H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,00-2,23 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,69-2,81 (1H, m),

2,94-3,03 (1H, m), 3,06-3,22 (2H, m), 3,23-3,74 (6H, m), 3,98 (2H, s), 4,39-4,50 (1H, m), 4,60 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,17 (2H, s), 5,39 (2H, s), 5,53-5,61 (1H, m), 6,50 (1H, s), 6,96 (2H, s), 7,11-7,24 (5H, m), 7,28 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,97 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,03 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, t, J = 6,5 Hz), 8,48 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,60 (1H, t, J = 6,5 Hz).

MS (ESI) m/z: 1034 $(M+H)^+$.

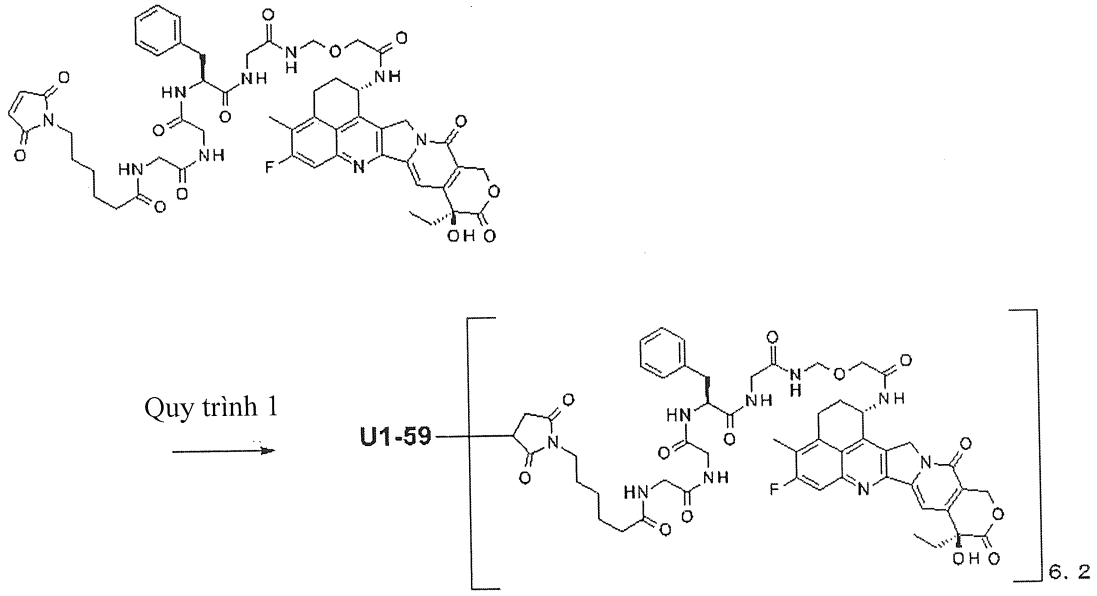
Quy trình 9: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (12)

Bằng cách sử dụng U1-59 tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1 và hợp chất thu được trong Quy trình 8 nêu trên, thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự như Quy trình 6 của Ví dụ 1.

Nồng độ kháng thể: 2,11 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 19,0 mg (95%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5178, $E_{D,370}$ = 20217 được sử dụng): 4,9.

Ví dụ 13. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)

(Công thức 44)



Quy trình 1: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)

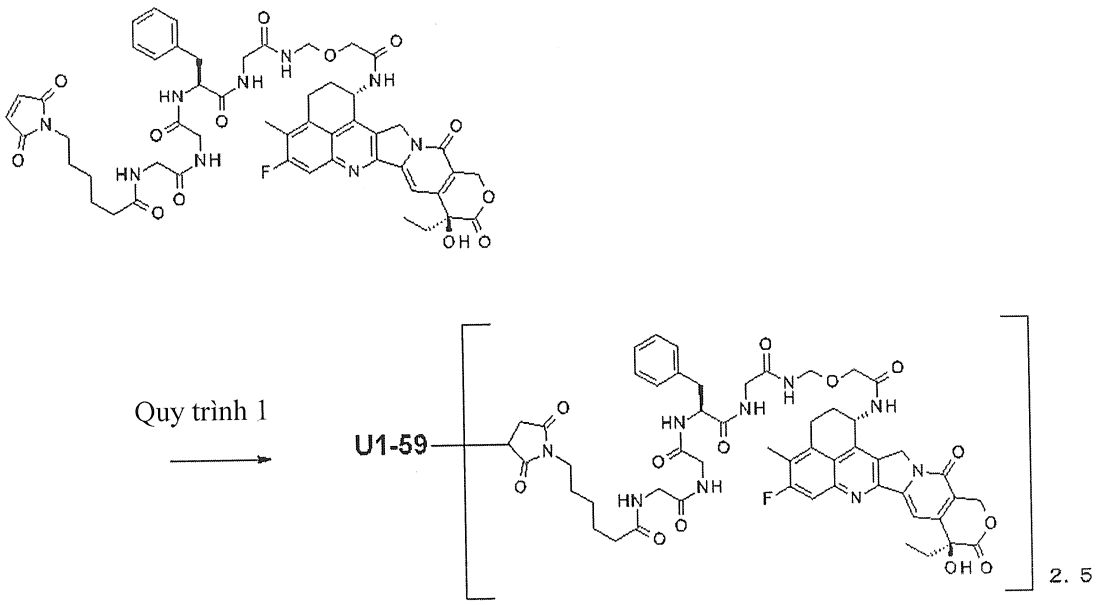
Bằng cách sử dụng U1-59 tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1 và hợp chất thu được

trong Quy trình nêu trên 8 của Ví dụ 12, thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự như Quy trình 6 của Ví dụ 1.

Nồng độ kháng thể: 22,2 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 244,2 mg (98%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5178, $E_{D,370}$ = 20217 được sử dụng): 6,2; và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung F (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5178 được sử dụng): 7,0.

Ví dụ 14. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (14)

(Công thức 45)



Quy trình 1: thể liên hợp kháng thể-dược chất (14)

Khử kháng thể: U1-59 tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1 được điều chế để có nồng độ kháng thể bằng 10 mg/mL bằng cách thay thế môi trường bằng PBS6.0/EDTA sử dụng Quy trình chung B và Quy trình chung C được mô tả trong Phương pháp sản xuất 1. Thêm dung dịch này (1,00 mL) vào ống nghiệm polypropylen 2,0 mL và cho thêm dung dịch nước chứa TCEP 10mM (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) (0,0160 mL; 2,4 đương lượng/phân tử kháng thể) và dung dịch nước chứa dikali hydro phosphat 1M (Nacalai Tesque, Inc.; 0,0150 mL). Sau khi khẳng định là dung dịch này có pH = 7,0 +/- 0,1, liên kết disulfua ở phần bản lề trong kháng thể này được khử bằng cách ủ ở 37°C

trong 1 giờ.

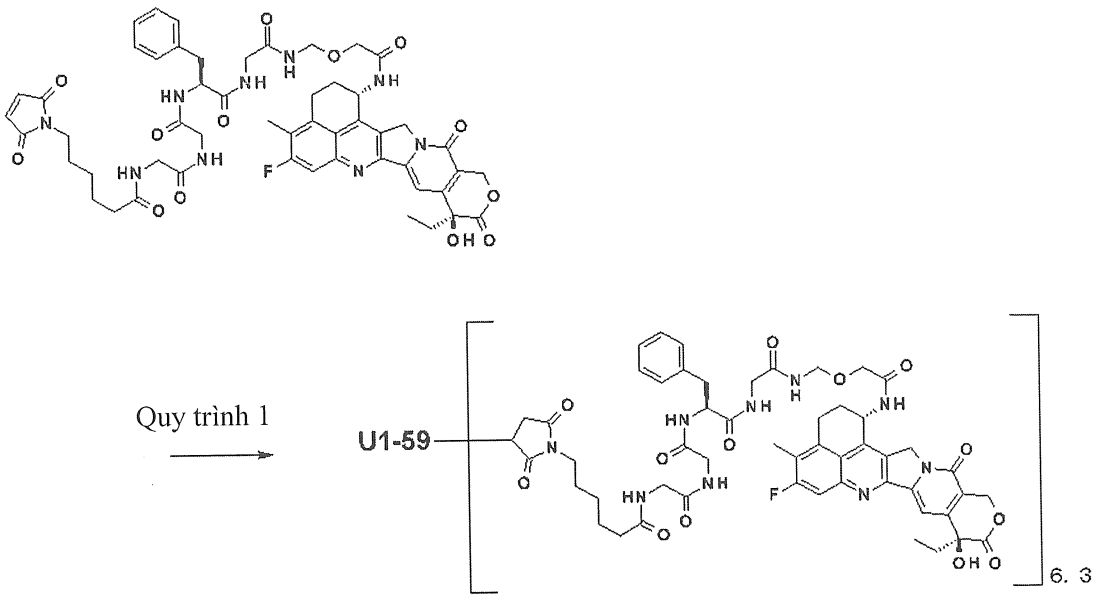
Liên hợp kháng thể và thành phần liên kết dược chất: Sau khi ủ dung dịch này trong bể nước ở 15°C trong 10 phút, thêm vào đó dimetyl sulfoxit (Sigma-Aldrich Co. LLC; 0,0209 mL) và dung dịch dimetyl sulfoxit (0,0315 mL; 5,0 đương lượng/phân tử kháng thể) chứa 10 mM hợp chất thu được trong Quy trình nêu trên 8 của Ví dụ 12 và ủ trong bể nước ở 15°C trong 60 phút để liên hợp thành phần liên kết dược chất với kháng thể này. Tiếp theo, thêm vào đó dung dịch nước (0,0050 mL) chứa NAC 100mM (Sigma-Aldrich Co. LLC) và khuấy bằng cách sử dụng máy lắc vòng (MTR-103, do AS ONE Corporation sản xuất) ở nhiệt độ trong phòng thêm 20 phút để ngừng phản ứng của thành phần liên kết dược chất.

Theo cùng quy trình tinh chế và xác định đặc tính hoá lý như Quy trình 6 của Ví dụ 1, thu được các giá trị đặc trưng dưới đây.

Nồng độ kháng thể: 1,46 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 8,76 mg (88%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5178, $E_{D,370}$ = 20217 được sử dụng): 2,5; và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung F (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5178 được sử dụng): 2,9.

Ví dụ 15. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (15)

(Công thức 46)



Quy trình 1: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (15)

Khử kháng thể: U1-59 tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1 được điều chế để có nồng độ kháng thể bằng 10 mg/mL bằng cách thay thế môi trường bằng PBS6.0/EDTA bằng cách sử dụng Quy trình chung B và Quy trình chung C được mô tả trong Phương pháp sản xuất 1. Thêm dung dịch này (100 mL) vào bình thót cổ Erlenmeyer 250 mL và cho thêm dung dịch nước chứa dikali hydro phosphat 1M (1,70 mL) và sau đó là dung dịch nước chứa TCEP 10mM (4,010 mL; 6,0 đương lượng/phân tử kháng thể) ở nhiệt độ trong phòng kèm theo khuấy bằng cách sử dụng máy khuấy từ. Sau khi khẳng định là dung dịch này có pH = 7,0 +/- 0,1, ngừng khuấy, và liên kết disulfua ở phần bản lề trong kháng thể này được khử bằng cách ủ ở 37°C trong 1 giờ.

Liên hợp kháng thể và thành phần liên kết dược chất: Sau khi làm mát dung dịch nêu trên đến 15°C, thêm từ từ dung dịch DMSO (6,684 mL; 10,0 đương lượng/phân tử kháng thể) chứa 10mM hợp chất thu được trong Quy trình 8 nêu trên của Ví dụ 12 vào đó kèm theo khuấy. Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 30 phút đầu tiên và, sau khi ngừng khuấy, ủ thêm 1 giờ để liên hợp thành phần liên kết dược chất với kháng thể này. Tiếp theo, thêm vào đó dung dịch nước (0,862 mL; 12,9 đương lượng/phân tử kháng thể) chứa NAC 100mM kèm theo khuấy và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút để ngừng phản ứng của thành phần liên kết dược chất chưa phản ứng.

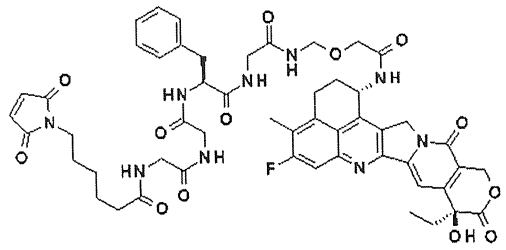
Tinh chế: Thêm từ từ dung dịch nước axit axetic 20% (khoảng 0,6 mL) và ABS (100 mL) vào dung dịch kèm theo khuấy để điều chỉnh pH của dung dịch này đến = 5,5 +/- 0,1. Lọc vi cỡ dung dịch này (màng lọc Millipore Corp. Millex-HV, 0,45 um, màng

PVDF) để loại bỏ chất màu trắng. Tinh chế bằng siêu lọc dung dịch này bằng cách sử dụng bộ siêu lọc có màng siêu lọc (Merck Japan, Ltd., Pellicon XL Cassette, Biomax 50 KDa), bơm ống (Cole-Parmer International, USA, mô-đen bơm MasterFlex 77521-40, mô-đen đầu bơm 7518-00), và ống (Cole-Parmer International, USA, ống MasterFlex L/S16). Cụ thể, bằng cách thêm nhỏ giọt ABS (tổng cộng 1600 mL) làm dung dịch đệm để tinh chế vào dung dịch phản ứng đồng thời tiến hành siêu lọc tinh chế, loại bỏ các thành phần liên kết dược chất không được liên hợp và các chất phản ứng phân tử lượng thấp đồng thời thay thế dung dịch đệm bằng ABS và cô tiếp dung dịch này. Lọc vi cỡ dung dịch đã tinh chế thu được (0,22 um (Millipore Corp. Millex-GV filter, PVDF membrane) thu được 37,5 mL dung dịch chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này.

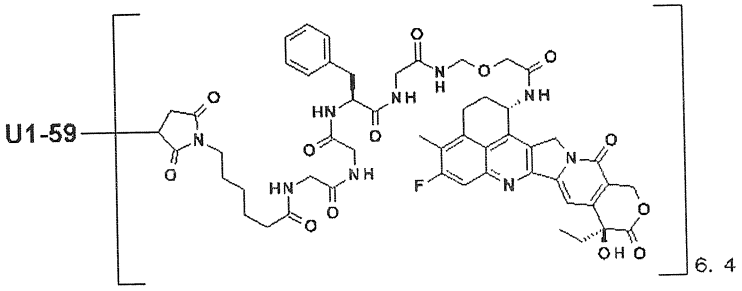
Nồng độ kháng thể: 26,5 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 993,0 mg (90%), số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5178 và $E_{D,370}$ = 20217 được sử dụng): 6,3, và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung F (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5178 được sử dụng): 7,3.

Ví dụ 16a. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a)

(Công thức 47)



Quy trình 1 →



Quy trình 1: Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a)

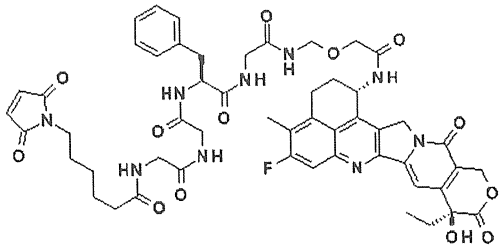
Khử kháng thể: U1-59 tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1 được điều chế để có nồng độ kháng thể bằng 10 mg/mL bằng cách thay thế môi trường bằng PBS6.0/EDTA sử dụng Quy trình chung B và Quy trình chung C được mô tả trong Phương pháp sản xuất 1. Cho dung dịch này (15 mL) vào dụng cụ đựng polyetylen terephtalat 50 mL và cho thêm dung dịch nước chứa dikali hydro phosphat 1M (0,255 mL) và sau đó là dung dịch nước chứa TCEP 10 mM (0,601 mL; 6,0 đương lượng/phân tử kháng thể) ở nhiệt độ trong phòng kèm theo khuấy bằng cách sử dụng máy khuấy từ. Sau khi khẳng định là dung dịch này có pH = 7,0 +/- 0,1, liên kết disulfua ở phần bản lề trong kháng thể này được khử bằng cách ủ ở 37°C trong 2 giờ.

Liên hợp kháng thể và thành phần liên kết dược chất: Sau khi làm mát dung dịch nêu trên đến 15°C, thêm từ từ dung dịch DMSO (1,002 mL; 10,0 đương lượng/phân tử kháng thể) chứa 10mM hợp chất thu được trong Quy trình nêu trên 8 của Ví dụ 12 vào kèm theo khuấy. Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 30 phút để liên hợp thành phần liên kết dược chất với kháng thể này. Tiếp theo, thêm vào đó dung dịch nước (0,129 mL; 12,9 đương lượng/phân tử kháng thể) chứa NAC 100mM kèm theo khuấy và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút để ngừng phản ứng của thành phần liên kết dược chất chưa phản ứng. Theo cùng quy trình tinh chế và xác định đặc tính hoá lý như Quy trình 6 của Ví dụ 1, thu được các giá trị đặc trưng dưới đây.

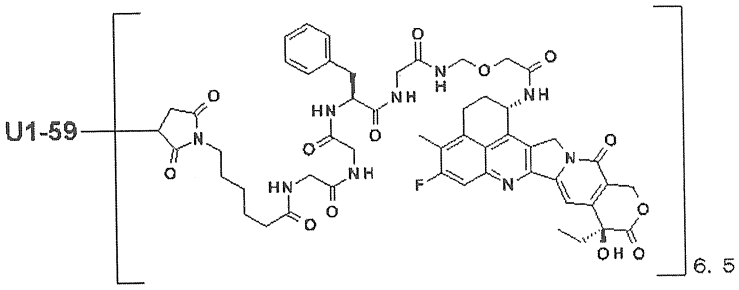
Nồng độ kháng thể: 2,36 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 140 mg (59,5 mL) (94%), số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5178 và $E_{D,370}$ = 20217 được sử dụng): 6,4, và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung F (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5178 được sử dụng): 7,7.

Ví dụ 16b. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16b)

(Công thức 48)



Quy trình 1



Khử kháng thể: U1-59 tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1 được điều chế để có nồng độ kháng thể bằng 10 mg/mL bằng cách thay thế môi trường bằng PBS6.0/EDTA sử dụng Quy trình chung B và Quy trình chung C được mô tả trong Phương pháp sản xuất 1. Thêm dung dịch này (900 mL) vào bình nón Erlenmeyer polycacbonat 2000 mL và cho thêm dung dịch nước chứa dikali hydro phosphat 1M (15,3 mL) và sau đó dung dịch nước chứa TCEP 10mM (36,1 mL; 6,0 đương lượng/phân tử kháng thể) ở nhiệt độ trong phòng kèm theo khuấy bằng cách sử dụng máy khuấy từ. Sau khi khẳng định là dung dịch này có pH = 7,0 +/- 0,1, ngừng khuấy, và liên kết disulfua ở phần bản lề trong kháng thể này được khử bằng cách ủ ở 37°C trong 2 giờ.

Liên hợp kháng thể và thành phần liên kết dược chất: Sau khi làm mát dung dịch nêu trên đến 15°C, thêm từ từ dung dịch DMSO (60,16 mL; 10,0 đương lượng/phân tử kháng thể) chứa 10mM hợp chất thu được từ Quy trình 8 của Ví dụ 12 vào đó kèm theo khuấy. Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 30 phút để liên hợp thành phần liên kết dược chất với kháng thể. Tiếp theo, thêm vào đó dung dịch nước (7,76 mL; 12,9 đương lượng/phân tử kháng thể) chứa NAC 100 mM kèm theo khuấy và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút để ngừng phản ứng của thành phần liên kết dược chất chưa phản ứng.

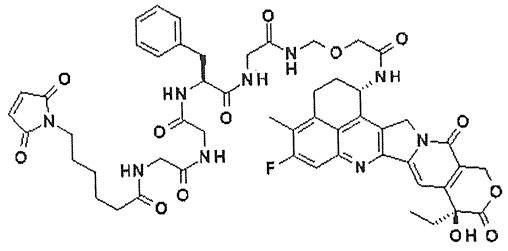
Tinh chế: thêm từ từ dung dịch nước axit axetic 20% (khoảng 5 mL) và ABS (1000 mL) vào dung dịch kèm theo khuấy để điều chỉnh pH của dung dịch này đến = 5,5 +/- 0,1. Lọc vi cỡ dung dịch này (Millipore Corp. Stericup, 0,45 um, màng PVDF) để loại bỏ chất màu trắng. Tinh chế bằng siêu lọc dung dịch này bằng cách sử dụng bộ siêu lọc

có màng siêu lọc (Merck Japan, Ltd., hộp Pellicon 2, Ultracel 30 KDa, 0,1 m^2), bơm ống (Cole-Parmer International, USA, MasterFlex mô-đen bơm 7528-20, mô-đen đầu bơm 77800-62), và ống (Cole-Parmer International, USA, các ống MasterFlex L/S24 và 25). Cụ thể, bằng cách thêm nhỏ giọt ABS (tổng cộng 16 L) làm dung dịch đệm để tinh chế vào dung dịch phản ứng đồng thời tiến hành tinh chế siêu lọc, loại bỏ các thành phần liên kết dược chất không được liên hợp và các chất phản ứng phân tử lượng thấp đồng thời thay thế dung dịch đệm bằng ABS và cô tiếp dung dịch này thu được khoảng 500 mL dung dịch chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này.

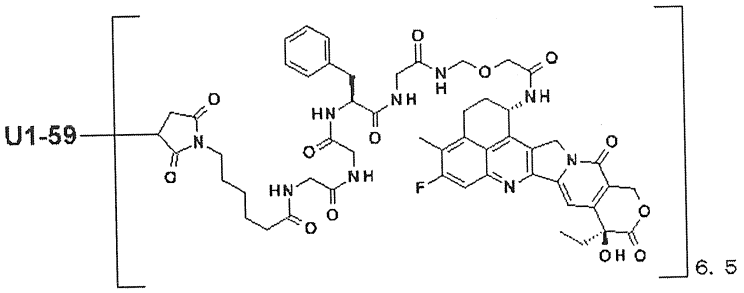
Nồng độ kháng thể: 19,66 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 9830 mg (109%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5178 và $E_{D,370}$ = 20217 được sử dụng): 6,5.

Ví dụ 16c. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16c)

(Công thức 49)



Quy trình 1 →



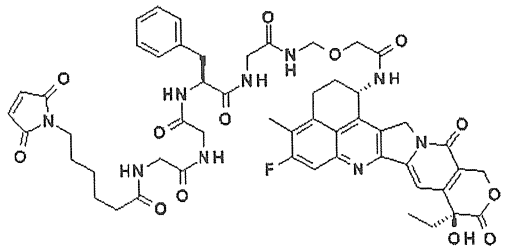
Bằng cách sử dụng U1-59 tạo ra trong Ví dụ tham khảo 1 và hợp chất thu được trong Quy trình 8 nêu trên của Ví dụ 12, thu được thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này theo cách tương tự như Ví dụ 16b.

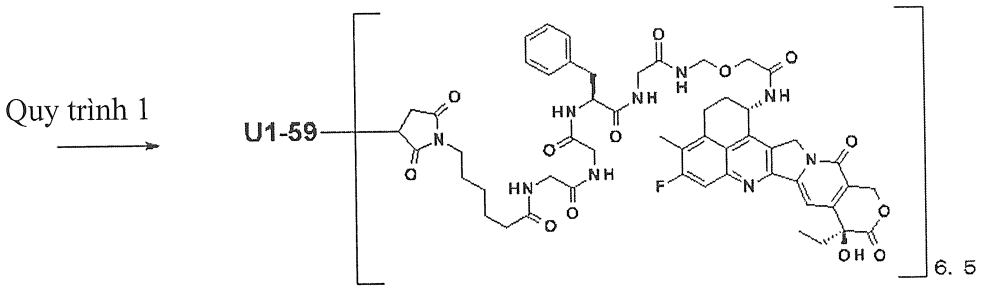
Nồng độ kháng thể: 16,21 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 9726 mg (600 mL, 108%), và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên

kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5178 và $E_{D,370}$ = 20217 được sử dụng): 6,5.

Ví dụ 16d. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16d)

(Công thức 50)





Các thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a), (16b), và (16c) được sản xuất tương ứng trong các Ví dụ 16a, 16b, và 16c, được trộn lẫn (tổng cộng khoảng 18 g) và sau đó được đưa qua bước siêu lọc theo cách tương tự như Ví dụ 16b (sử dụng 11 L ABS). Lọc vi cỡ dung dịch đã tinh chế thu được (Millipore Corp. Stericup, 0,45 um và 0,22 um, màng PVDF) để cho 745 mL dung dịch chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này. Bằng cách thêm tiếp 110 mL ABS, thu được 855 mL dung dịch chứa thể liên hợp kháng thể-dược chất nêu ở đề mục này.

Nồng độ kháng thể: 20,0 mg/mL, hiệu suất kháng thể: 17,1 g (94%), số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung E (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5178 và $E_{D,370}$ = 20217 được sử dụng): 6,5, và số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp (n) với mỗi phân tử kháng thể được xác định theo Quy trình chung F (dùng làm hệ số hấp thụ mol của thành phần liên kết dược chất, $E_{D,280}$ = 5178 được sử dụng): 7,8.

Ví dụ thử nghiệm 1. Khả năng liên kết HER3 của thể liên hợp kháng thể-dược chất so với U1-59

Phương pháp:

Nuôi cấy dòng tế bào ung thư vú của người HCC1569 (CRL-2330) từ ATCC trong môi trường RPMI1640 (mua của Invitrogen Corp., chứa 10% huyết thanh bò (do Invitrogen Corp. sản xuất) và L-glutamin 2mM (do Invitrogen Corp. sản xuất). Phân ly các tế bào từ đĩa nuôi cấy bằng cách sử dụng dung dịch ACCUTASE(R) (Millipore Corp., SCR005) hoặc EDTA (5 mM, nước muối được đệm phosphat (PBS, natri clorua 137mM, kali clorua 2,7mM, kali dihydro phosphat 1,47mM, và dinatri hydro phosphat 10,5mM)), và xác định số lượng các tế bào còn sống bằng cách xử lý xanh trypan. Cùng số lượng tế bào được tạo huyền phù trong đệm phân loại tế bào được kích hoạt bằng huỳnh quang (FACS) (PBS chứa 3% FBS và 0,004% natri azit) vào các đĩa đáy chữ U 96 giếng, và kết tủa các tế bào bằng cách ly tâm và tạo huyền phù trong 100 uL kháng thể hoặc dịch pha loãng thể liên hợp kháng thể-dược chất hoặc đệm FACS được làm lạnh bằng đá.

Kháng thể hoặc từng thể liên hợp kháng thể-dược chất được pha loãng theo bậc ở tỷ lệ = 1/3 bằng đệm FACS và điều chỉnh đến nồng độ từ 30 ug/mL đến 5 ng/mL (từ 200nM đến 0,03nM). Các tế bào được xử lý bằng đệm FACS mà không cho thêm kháng thể sơ cấp được sử dụng làm nhóm đối chứng.

U1-59, thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), thể liên hợp kháng thể-dược chất (10), hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) được đánh giá như kháng thể hoặc các thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Cho các tế bào của mỗi nhóm phản ứng với dịch pha loãng kháng thể sơ cấp trong 45 phút trên đá và sau đó rửa bằng đệm FACS. Ngoài ra, thêm vào đó 100 uL đệm FACS hoặc dung dịch phản ứng chứa kháng thể thứ cấp được pha loãng 1/100 (kháng kháng thể của người được kết hợp phycoerythrin (PE), Dianova GmbH #709-116-149). Xử lý các tế bào trong 45 phút trên đá trong bóng tối và sau đó rửa bằng đệm FACS, và loại trừ các tế bào chết bằng cách sử dụng đệm FACS hoặc đệm FACS có bổ sung 7-aminoactinomyxin D (7AAD, Sigma-Aldrich Co. LLC, #A9400, 1,1 ug/mL).

Đánh giá tín hiệu huỳnh quang từ các tế bào còn sống bằng cách sử dụng máy đếm tế bào theo dòng Accuri C6 Flow (BD Biosciences/Accuri(R) Cytometers Inc., số sê-ri 1424) và phần mềm CFlow (CFlow sampler Version 1.0.264.13).

Để hiệu chỉnh các tín hiệu thu được từ PE và 7-AAD, đánh giá các tín hiệu huỳnh quang của U1-59 (30 ug/mL) và các tế bào được nhuộm màu bằng kháng thể thứ cấp

được đánh dấu PE hoặc 7-AAD.

Để định lượng các tín hiệu huỳnh quang đặc hiệu-U1-59 trong các tế bào, sử dụng các giá trị thu được bằng cách trừ đi các tín hiệu FL-2 của các tế bào chỉ được xử lý với chỉ kháng thể thứ cấp hoặc 7-AAD được sử dụng. Tính toán ái lực liên kết cân bằng (KD) và cường độ liên kết cực đại (Bmax) bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism (phiên bản 5.04 cho Windows(R) (liên kết đặc hiệu một vị trí)).

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 3 và Bảng 1. FIG. 3 và Bảng 1 thể hiện cường độ huỳnh quang trung bình của HCC1569 được xử lý với các dịch pha loãng theo bậc của U1-59 hoặc lần lượt các thể liên hợp kháng thể-dược chất. Tính toán ái lực liên kết cân bằng KD và cường độ liên kết cực đại Bmax bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism.

Bảng 1

	U1-59	Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)	Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)	Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)
Bmax	31830	28981	28841	28415
Kd (nM)	1,672	1,653	1,554	2,757

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) thể hiện ái lực liên kết trung bình KD đối với HCC-1569 tương đương với KD của kháng thể kháng HER3 không được liên hợp U1-59. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) cũng thể hiện ái lực liên kết trung bình KD tương đương với KD của kháng thể kháng HER3 không được liên hợp U1-59 (2,7 nM so với 1,6 nM). Các giá trị KD của các thể liên hợp kháng thể-dược chất khác nhau gợi ý là các quá trình liên hợp kháng thể-dược chất không gây ảnh hưởng đáng kể đến ái lực liên kết của U1-59.

Ví dụ thử nghiệm 2. Ức chế tín hiệu HER3 bởi thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất

Phương pháp:

Dòng tế bào ung thư phổi của người A549 (CRS-300114) từ Cell Line Service được phân ly bằng cách xử lý trypsin, và cấy 50.000 tế bào sống vào 3 mL DMEM/F12

(Invitrogen Corp., #21331-020) + FBS 10% (Invitrogen Corp., #10270-106) mỗi trong số 6 giếng. Sau khi nuôi cấy các tế bào này trong 3 ngày, thay thế môi trường bằng 2 mL môi trường mới.

Thêm trực tiếp kháng thể hoặc từng thể liên hợp kháng thể-dược chất vào 2 mL môi trường trong mỗi trong số 6 giếng sao cho nồng độ cuối cùng là 10 ug/mL (thêm 20 uL dung dịch gốc chứa 1 ug/uL kháng thể hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất).

U1-59, thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), thể liên hợp kháng thể-dược chất (10), hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) được sử dụng làm kháng thể hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất. Nhóm không được xử lý được sử dụng làm đối chứng.

Nuôi cấy các tế bào trong 2 ngày, rửa một lần bằng PBS, và xử lý bằng 100 uL đệm được làm lạnh bằng-đá (axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazintansulfonic (HEPES) 50 mM, pH=7,5, natri clorua 150 mM, axit etylendiamintetraaxetic (EDTA) 1 mM, glyxerin 12,5%, Triton X-100 1%, và natri pyrophosphat 10mM có bổ sung các chất ức chế proteinaza (Roche Diagnostics, Inc., #11697 498 001), natri florua 10mM, natri vanadat 1mM, phenyl-metan-sulfonyl-florua 1mM (PMSF), và aprotinin 10 ug/mL (Sigma-Aldrich Co. LLC, A1153)) trong 30 phút ở 4°C để phân giải. Rửa dịch phân giải trong 20 phút ở 13000 vòng/phút ở 4°C, và sử dụng dịch nổi bề mặt để đo nồng độ protein theo thử nghiệm Bradford (Sigma-Aldrich Co. LLC, #B6916, chuẩn BSA của Thermo Fisher Scientific Inc., #23209). Thêm vào mỗi mẫu thử (lượng protein: 120 ug), đệm LDS với nồng độ gấp 4 lần (Invitrogen Corp., chứa DTT (nồng độ cuối cùng: 166,67 mM)), và điều chỉnh thể tích cuối cùng đến nồng độ 40 uL bằng nước. Đun sôi mẫu trong 10 phút ở 70°C và thêm vào các giếng của chứa gel NuPage Mini Bis-Tris (4%-12%, dày 1,5 mm, 10 khe/gel, Invitrogen Corp.). Thêm vào 7,5 uL chất chuẩn Novex(R) (Invitrogen Corp., P/N 57318) làm chất chuẩn protein. Điện di mẫu trong 70 phút ở 175 V với 1 x đệm chạy MOPS (Invitrogen Corp.) chứa chất chống oxy hoá NuPage (Invitrogen Corp., NP0005, Lot 1356629) được thêm vào buồng trong. Chuyển các protein được tách bằng điện di vào màng nitroxenluloza (GE Healthcare Life Sciences) có cỡ lỗ 0,45 um bằng cách sử dụng đệm chuyển NuPage (Invitrogen Corp.) chứa metanol 10% và chất chống oxy hoá NuPage (Invitrogen Corp., NP0005, Lot 1356629, tỷ lệ pha loãng 1:1000). Chuyển các protein trong 80 phút ở thể tích không đổi 30 V.

Cắt màng chuyển, tách thành các phân đoạn 100 kDa hoặc lớn hơn và từ 30 đến 100 kDa, rửa hai lần bằng PBS chứa Tween-20 0,1%, và phong bế bằng cách lắc trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng sử dụng dung dịch phong bế Odyssey (LI-COR, Inc., #927-40000). Xử lý màng chuyển đã bị phong bế này qua đêm ở 4°C bằng dung dịch chứa kháng thể sơ cấp đã pha loãng (hỗn hợp gồm dung dịch phong bế Odyssey và PBS với lượng bằng nhau).

Sử dụng kháng thể kháng HER3 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., SC-81455, tỷ lệ pha loãng 1:500) và kháng thể kháng HER được phosphoryl hoá (Cell Signaling Technology, Inc., #4791, tỷ lệ pha loãng 1:1000) làm kháng thể sơ cấp, và sử dụng kháng thể kháng actin (Neomarkers, #MS1295, tỷ lệ pha loãng 1:3333) làm mẫu đối chứng điện di.

Rửa màng chuyển ba lần (5 phút mỗi lần) bằng PBS chứa Tween-20 0,1% và cho phản ứng với dịch pha loãng chứa kháng thể thứ cấp (hỗn hợp gồm dung dịch phong bế Odyssey và PBS với lượng bằng nhau) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong phòng tối.

Sử dụng IRDye 680RD của dê kháng chuột (LI-COR, Inc., #926-68070, pha loãng 1:25000) hoặc IR Dye 800CW của dê kháng thỏ (LI-COR, Inc., #926-32211, pha loãng 1:10000) làm kháng thể thứ cấp. Rửa màng chuyển ba lần (6 phút mỗi lần) bằng PBS chứa Tween-20 0,1%, sau đó phát hiện tín hiệu bằng cách sử dụng máy chụp hồng ngoại Odyssey (LI-COR, Inc.).

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 4. Nuôi cấy các tế bào A549 trong 2 ngày với U1-59 hoặc các thể liên hợp kháng thể-dược chất khác nhau. Đánh giá HER3 hoặc HER3 được phosphoryl hoá bằng phương pháp thấm tách Western. Phát hiện pan-Actin làm mẫu đối chứng điện di.

Kết quả từ việc nuôi cấy A549 trong 2 ngày với U1-59 10 ug/mL hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất là sự phosphoryl hoá HER3 giảm đi so với tế bào không được xử lý. Mức giảm sự phosphoryl hoá HER3 này là tương đương giữa U1-59 và thể liên hợp kháng thể-dược chất, điều này gợi ý là nhiều quá trình liên hợp dược chất không gây ảnh hưởng đến chức năng ức chế tín hiệu thu được từ U1-59.

Khi A549 được điều trị bằng U1-59 hoặc từng thể liên hợp kháng thể-dược chất trong 2 ngày, cũng nhận thấy có giảm biểu hiện HER3 so với tế bào không được điều

trị. Mức độ giảm biểu hiện này là tương đương giữa U1-59 và thể liên hợp kháng thể-dược chất. Điều này gợi ý là nhiều quá trình liên hợp dược chất không gây ảnh hưởng đến khả năng xâm nhập được điều biến bởi U1-59 (xem Ví dụ thử nghiệm liên quan đến khả năng xâm nhập) và việc điều tiết giảm HER do cảm ứng U1-59 (xem Ví dụ thử nghiệm liên quan đến sự ức chế tín hiệu).

Ví dụ thử nghiệm 3. Giảm mức biểu hiện của HER3 trên bề mặt tế bào bởi U1-59 và thể liên hợp kháng thể-dược chất

Phương pháp:

Đánh giá khả năng xâm nhập HER3 của U1-59 và từng thể liên hợp kháng thể-dược chất bằng kỹ thuật đếm tế bào theo dòng. Tạo huyền phù cho 70.000 tế bào HCC1569 còn sống (từ ATCC) trong 0,5 mL RPMI1640 (Invitrogen Corp., #31870-025) (chứa FBS 10% (Invitrogen Corp., #10270-106 hoặc PAN Biotech GmbH, #1505-P131304) và glutamin 2mM (Invitrogen Corp., #25030-024)) và cấy vào mỗi giếng của đĩa 24 giếng. Nuôi cấy các tế bào trong 4 ngày, và thay thế môi trường bằng 0,5 mL môi trường mới trước khi bắt đầu thử nghiệm xâm nhập. Thêm 5 ug kháng thể hoặc từng thể liên hợp kháng thể-dược chất vào 0,5 mL trong mỗi giếng của đĩa 24 giếng sao cho nồng độ cuối cùng là 10 ug/mL. Nuôi cấy các tế bào trong 1 giờ ở 37°C với sự có mặt của kháng thể hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất. Sử dụng U1-59, thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), thể liên hợp kháng thể-dược chất (10), hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) làm kháng thể hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất. Các tế bào dùng làm mẫu đối chứng dương hoặc mẫu đối chứng âm sẽ không được xử lý trong một vài quy trình.

Đối với phương pháp phân tích đếm tế bào theo dòng, rửa các tế bào một lần bằng PBS và phân ly từ đĩa bằng cách sử dụng EDTA 5 mM (100 uL/giếng) được hoà tan trong dung dịch ACCUTASE(R) (Millipore Corp., SCR005) hoặc PBS. Tạo huyền phù các tế bào trong 200 uL đệm FACS được làm lạnh bằng đá (PBS chứa FBS 3% và natri azit 0,004%), sau đó thêm vào mỗi giếng trong đĩa đáy chữ U 96 giếng, và để trên đá. Rửa các tế bào một lần bằng đệm FACS. Thêm vào mỗi mẫu thử, 100 uL U1-59 (10 ug/mL) được pha loãng bằng đệm FACS hoặc chỉ đệm FACS. Xử lý các tế bào trong 45 phút bằng cách lắc trên đá và sau đó rửa bằng đệm FACS, và thêm vào mỗi giếng 100 uL kháng thể thứ cấp được đánh dấu PE kháng kháng thể của người (Dianova

GmbH, 709-116-149) được hoà tan ở tỷ lệ 1:100 trong đệm FACS, hoặc chỉ đệm FACS. Xử lý các tế bào trong 45 phút trong phòng tối bằng cách lắc trên đá. Rửa các tế bào bằng đệm FACS và xử lý bằng đệm FACS hoặc đệm FACS chứa 7AAD (Sigma-Aldrich Co. LLC, A9400, từ 1,1 ug đến 1,25 ug/mL) để nhuộm màu các tế bào chết. Đo tín hiệu huỳnh quang của các tế bào còn sống bằng cách sử dụng máy đếm tế bào Accuri C6 Flow. Để hiệu chỉnh các tín hiệu PE và 7-AAD, sử dụng U1-59 (10 ug/mL) và các tế bào chỉ được nhuộm màu bằng kháng thể thứ cấp được đánh dấu PE hoặc 7-AAD.

Để định lượng các tín hiệu đặc hiệu HER3, lấy các giá trị FL-2 của các tế bào được nhuộm màu bằng kháng thể sơ cấp và kháng thể thứ cấp, và 7-AAD trừ đi các giá trị của các tế bào được nhuộm màu chỉ bằng kháng thể thứ cấp hoặc 7-AAD.

Khi xác định các tín hiệu FL-2 của các tế bào không được xử lý bằng U1-59 hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất (không có sự xâm nhập) là giá trị cực đại, tính được mức giảm HER3 (có sự xâm nhập) trên bề mặt các tế bào được xử lý bằng U1-59 hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất ở 37°C.

Sử dụng giá trị trung bình được tính từ 2 đến 3 giếng cho mẫu đối chứng dương (không có bước xử lý ở 37°C) và mẫu đối chứng âm (không có bước bổ sung kháng thể sơ cấp), và định lượng được mức xâm nhập trong các giếng của mỗi nhóm xử lý.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 5. Biểu đồ này thể hiện giá trị trung bình của mức giảm biểu hiện HER3 trên bề mặt các tế bào HCC1569 được xử lý bằng U1-59 hoặc từng thể liên hợp kháng thể-dược chất (37°C, 1 giờ). Mức biểu hiện HER3 của một nhóm không có bước thêm U1-59 hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất được xác định là giá trị cực đại của mức biểu hiện HER3 trong các tế bào. Sử dụng các giá trị của các nhóm chỉ xử lý bằng kháng thể thứ cấp hoặc 7-AAD làm mức nền. Sử dụng các nhóm được xử lý bằng U1-59 hoặc từng thể liên hợp kháng thể-dược chất trong 1 giờ làm các nhóm điều trị. Các giá trị FL-2 gần như bằng nhau giữa U1-59 và thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Mức giảm tín hiệu huỳnh quang tạo ra do xử lý HCC-1569 bằng U1-59 hoặc từng thể liên hợp kháng thể-dược chất cho thấy giảm biểu hiện HER3. So với mức giảm khoảng 50% biểu hiện HER3 do U1-59, sự giảm biểu hiện HER3 do mỗi thể liên hợp kháng thể-dược chất cũng thể hiện giá trị tương đương hoặc cao hơn so với mức này, điều này gợi ý là các quá trình liên hợp dược chất của kháng thể không gây ảnh hưởng

đến chức năng xâm nhập HER3 của kháng thể này.

Ví dụ thử nghiệm 4. Ức chế tín hiệu phân bào hoặc tín hiệu sống sót *in vitro* bởi thể liên hợp kháng thể HER3-dược chất ở dòng tế bào ung thư của người

Phương pháp:

Đo hoạt tính ức chế của từng thể liên hợp kháng thể HER3-dược chất kháng lại các tín hiệu phân bào hoặc sống sót với sự có mặt của FBS 10%. Đánh giá sự tăng trưởng và phát triển của các tế bào bằng cách đo hoạt tính adenosin triphosphat (ATP) trong nhóm không được điều trị và nhóm được điều trị bằng thể liên hợp kháng thể-dược chất. Nuôi cấy các dòng tế bào ung thư bám dính (dòng tế bào ung thư vú của người HCC1569 (CRL-2330) từ ATCC, dòng tế bào ung thư vú của người MDA-MB-453 (CLB-22) từ ATCC, và dòng tế bào ung thư đại trực tràng của người HT-29 (CPQ-57) từ ProQinase GmbH) trong các hệ nuôi cấy 2D, và nuôi cấy các dòng tế bào ung thư nổi (không bám dính) (dòng tế bào u melanin của người A375 (CRL-1619) từ ATCC và dòng tế bào ung thư phổi của người A549 (CRS-300114) từ Cell Line Service) trong các hệ nuôi cấy 3D.

Xử lý tế bào bám dính

Tạo huyền phù mỗi dòng tế bào ung thư trong 100 uL mỗi môi trường ở mật độ thấp (500 tế bào/giếng cho HT-29, 800 tế bào/giếng cho MDA-MB-453, và 1000 tế bào/giếng cho HCC-1569) và cấy vào đĩa đáy quang 96 vi giếng (Thermo Fisher Scientific Inc./Nunc, #165306, thành màu trắng và đáy trong suốt). Đối với HCC-1569 và MDA-MB-453, nuôi cấy các tế bào trong môi trường RPMI1640 (Invitrogen Corp., 31870-025) chứa FBS 10% (Invitrogen Corp., 10270-106) và glutamin 2mM (Invitrogen Corp., 25030-024). Đối với HT-29, nuôi cấy các tế bào trong môi trường McCoy's 5A (Invitrogen Corp., 26600-023) chứa 10% FBS (Invitrogen Corp., 10270-106) và glutamin 2mM (Invitrogen Corp., 25030-024). Các giếng ở mép đĩa được nạp đầy 100 uL môi trường.

Nuôi cấy các tế bào trong 3 ngày, và thay thế môi trường bằng 95 uL môi trường mới trước khi xử lý bằng thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), thể liên hợp kháng thể-dược chất (10), và thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) được sử dụng. Nhóm không được xử lý được coi là mẫu đối chứng để xác định sự phát triển bình thường của tế bào.

Bằng cách thêm 5 uL mỗi thể liên hợp kháng thể-dược chất được cô đặc đến nồng độ gấp 20 lần vào 95 uL môi trường nuôi cấy (FBS 10%) chứa trong mỗi giếng của đĩa 96 giếng, nồng độ cuối cùng được thiết lập. Chỉ thêm 5 uL môi trường vào mỗi giếng đối chứng. Thử nghiệm được thực hiện thành ba tiêu bản cho mỗi mẫu.

Để tính toán nồng độ của thể liên hợp kháng thể-dược chất mà ở đó sự tăng trưởng hoặc sống sót của các tế bào giảm đi 50%, các nồng độ của thể liên hợp kháng thể-dược chất thu được bằng các pha loãng 4 lần (từ 10 ug/mL đến 0,15 ng/mL hoặc từ 40 ug/mL đến 0,15 ng/mL), và điều trị các tế bào bằng các nồng độ này của thể liên hợp kháng thể-dược chất và so sánh với nhóm không được điều trị về hoạt tính ATP. Tiến hành đánh giá bằng cách nuôi cấy 5 ngày HT-29 và nuôi cấy 7 ngày HCC-1569 và MDA-MB-453 có bổ sung thể liên hợp kháng thể-dược chất. Sử dụng thử nghiệm xác định khả năng sống sót phát quang CellTiter-Glo(R) để đánh giá hoạt tính của thể liên hợp kháng thể-dược chất. Phương pháp này bao gồm bước đo các tế bào còn sống có hoạt tính chuyển hoá dựa trên hoạt tính ATP và cuối cùng ước tính số lượng của các tế bào còn sống và sử dụng tế bào phát quang CellTiter-Glo(R) (Promega K.K., G7573) làm bộ kit.

100 uL thuốc thử CellTiter-Glo(R) được thêm vào mỗi giếng của đĩa 96 giếng và lưu giữ trong từ 25 phút đến 65 phút ở nhiệt độ trong phòng trong phòng tối trước khi đo bằng cách sử dụng Máy đếm Wallac Victor2 1420 Multilabel (độ phát quang chương trình, thời gian đo: 0,5 giây). Các giếng chỉ chứa dung dịch nuôi cấy mà không có sự cấy tế bào được thử nghiệm dưới dạng các mẫu trắng. Để đo mức giảm hoạt tính ATP, tính toán độ phát quang trung bình của 3 giếng trong từng điều kiện (Microsoft Excel 2010). Để loại bỏ các tín hiệu không phụ thuộc tế bào, lấy giá trị độ phát quang trung bình của các tế bào được điều trị bằng thể liên hợp kháng thể-dược chất trừ đi giá trị độ phát quang trung bình của các mẫu trắng (Microsoft Excel 2010). Tính toán tỷ lệ giảm (%) độ phát quang bằng cách so sánh với các tế bào của nhóm không được điều trị (Microsoft Excel 2010). Giá trị này được hiểu là tỷ lệ ức chế (%) sự phát triển hoặc sống sót của tế bào.

Điều trị các tế bào nổi

Do A375 và A549 có tốc độ tăng trưởng nhanh hơn tốc độ tăng trưởng của các dòng tế bào khác, việc đo mức tăng trưởng được tiến hành trong các hệ nuôi cấy 3D không bám dính.

Mỗi dòng tế bào ung thư được tạo huyền phù trong 75 uL mỗi môi trường ở mật độ thấp (500 tế bào/giếng đối với A375 và 1500 tế bào/giếng đối với A549) và được cấy vào đĩa nuôi cấy 3D không bám dính đáy tròn 96 giếng (Prime Surface 96U; Sumitomo Bakelite Co, Ltd.; mã đặt hàng số MS-9096U). Đối với A375, nuôi cấy các tế bào trong môi trường DMEM (Invitrogen Corp., 41965-039) chứa FBS 10% (Invitrogen Corp., 10270-106) và glutamin 2mM (Invitrogen Corp., 25030-024). Đối với A549, nuôi cấy các tế bào trong môi trường DMEM/F12 (Invitrogen Corp., 21331-020) chứa FBS 10% (Invitrogen Corp., 10270-106) và glutamin 2mM (Invitrogen Corp., 25030-024). Các giếng ở mép đĩa được nạp đầy 150 uL môi trường. Nuôi cấy các tế bào trong 3 ngày, và liều dùng cuối cùng điều chỉnh đến nồng độ 142,5 uL hoặc 150 uL bằng cách thêm vào 67,5 hoặc 75 uL môi trường mới trước khi cho thêm thể liên hợp kháng thể-dược chất. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), thể liên hợp kháng thể-dược chất (10), và thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) được sử dụng. Nhóm không được xử lý được coi là mẫu đối chứng để xác định sự phát triển bình thường của tế bào.

Bằng cách thêm 7,5 hoặc 8 uL mỗi thể liên hợp kháng thể-dược chất được cô đặc đến nồng độ gấp 20 lần vào 142,5 hoặc 150 uL môi trường nuôi cấy (FBS 10%) chứa trong mỗi giếng của đĩa 96 giếng, nồng độ cuối cùng được thiết lập. Liều dùng cuối cùng được ấn định là 150 uL hoặc 158 uL. Chỉ thêm 7,5 hoặc 8 uL môi trường vào mỗi giếng đối chứng. Thử nghiệm được thực hiện thành ba tiêu bản cho mỗi mẫu.

Để tính toán nồng độ của thể liên hợp kháng thể-dược chất mà ở đó sự tăng trưởng hoặc sống sót của các tế bào giảm đi 50%, các nồng độ của thể liên hợp kháng thể-dược chất thu được bằng các pha loãng 4 lần (từ 10 ug/mL đến 0,15 ng/mL hoặc từ 40 ug/mL đến 0,15 ng/mL), và xử lý các tế bào bằng các nồng độ này của thể liên hợp kháng thể-dược chất và so sánh với nhóm không được xử lý về hoạt tính ATP. Tiến hành đánh giá dịch nuôi cấy 7 ngày của các tế bào có bổ sung thể liên hợp kháng thể-dược chất. Sử dụng thử nghiệm xác định khả năng sống sót tế bào phát quang CellTiter-Glo(R) để đánh giá hoạt tính của thể liên hợp kháng thể-dược chất. Phương pháp này bao gồm việc đo các tế bào còn sống có hoạt tính chuyển hoá dựa trên hoạt tính ATP và cuối cùng ước tính số lượng của các tế bào còn sống và sử dụng tế bào phát quang CellTiter-Glo(R) (Promega K.K., G7573) làm bộ kit.

Trước khi đo, loại bỏ 50 uL môi trường từ mỗi giếng, và thêm 100 uL thuốc thử CellTiter-Glo(R) vào mỗi giếng của đĩa 96 giếng và lưu giữ trong từ 30 phút đến 55 phút

ở nhiệt độ trong phòng trong phòng tối trước khi đo bằng cách sử dụng máy đếm Wallac Victor2 1420 Multilabel (độ phát quang chương trình, thời gian đo: 0,5 giây). Trước khi đo, thu gom 180 uL từ mỗi giếng và chuyển vào đĩa màu trắng đáy quang 96 vi giếng. Các giếng chỉ chứa dung dịch nuôi cấy mà không có các tế bào cấy được thử nghiệm dưới dạng các mẫu trắng. Phương pháp tính toán nồng độ của thể liên hợp kháng thể-dược chất mà ở đó sự tăng trưởng hoặc sống sót của các tế bào bị ức chế ở mức 50% được mô tả trong phương pháp đánh giá cho các tế bào bám dính.

Các kết quả của các dòng ung thư vú của người HCC1569 và MDA-MB453 được thể hiện lần lượt trên FIG. 6 và FIG.7. Các kết quả của dòng u melanin của người A375 được thể hiện trên FIG. 8. Các kết quả của dòng ung thư đại trực tràng của người HT29 được thể hiện trên FIG. 9. Các kết quả của dòng ung thư phổi của người A549 được thể hiện trên FIG. 10. Hình A của mỗi Fig. thể hiện mức tăng trưởng tế bào hoặc khả năng sống sót thu được từ thể liên hợp kháng thể-dược chất với sự có mặt của FBS 10%. Trục tung chỉ giá trị độ phát quang cho thấy hoạt tính ATP của mỗi mẫu thử. Trục hoành thể hiện nồng độ của từng thể liên hợp kháng thể-dược chất. Dữ liệu bằng giá trị trung bình +/- độ lệch chuẩn của ba lần đo lặp lại. Hình B của mỗi Fig. thể hiện tỷ lệ giảm độ phát quang do xử lý bằng thể liên hợp kháng thể-dược chất khi độ phát quang của nhóm không được xử lý được xác định là 100%.

Ba loại thể liên hợp kháng thể-dược chất được thêm vào các dòng tế bào ung thư của người khác nhau với sự có mặt của FBS 10% và đánh giá mức tăng trưởng *in vitro* trong các hệ 2D hoặc 3D. Tính toán mức ức chế tăng trưởng hoặc phát triển tế bào trong nhóm không được xử lý hoặc do từng thể liên hợp kháng thể-dược chất từ thử nghiệm CellTiter-Glo(R) hoạt tính ATP. Trong đánh giá hoạt tính ATP, các thể liên hợp kháng thể-dược chất này ức chế mạnh sự phát triển của tế bào hoặc sự sống sót của hai loại dòng tế bào ung thư vú (HCC-1569 và MDA-MB-453) và một loại dòng u melanin của người (A375).

Việc bổ sung mỗi thể liên hợp kháng thể-dược chất và nuôi cấy (với sự có mặt của 10% FBS) trong 7 ngày làm giảm hoạt tính ATP 55 đến 75% ở HCC1569, từ 60 đến 83% ở MDA-MB-453, và từ 60 đến 70% ở A375. Hoạt tính ức chế của thể liên hợp kháng thể-dược chất kháng lại sự phát triển hoặc sống sót của tế bào không mạnh ở dòng ung thư đại trực tràng của người HT-29 và dòng ung thư phổi của người A549 được so sánh với các dòng ung thư vú và u melanin của người. Ở HCC-1569 và MDA-MB-453,

thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) thể hiện hoạt tính ức chế mạnh, không khác biệt nhiều so với hoạt tính ức chế của thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) *in vitro*. Ngược lại, ở cả hai dòng ung thư vú của người, thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) thể hiện hoạt tính thấp và cần có nồng độ 15nM để đạt được mức ức chế 50% sự phát triển hoặc sống sót của tế bào, mặc dù thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) đạt được mức ức chế này ở nồng độ 1nM hoặc thấp hơn. Ở dòng u melanin của người so với dòng ung thư vú của người, hoạt tính của thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) là tương đương với hoạt tính của thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất (10).

Tất cả các thể liên hợp kháng thể-dược chất cho tỷ lệ ức chế tối đa trong khoảng từ 61 đến 68%. Các thể liên hợp kháng thể-dược chất đạt được mức ức chế 50% hoạt tính ATP ở nồng độ từ 1 đến 4nM.

Ngoài thử nghiệm nêu trên, hoạt tính ức chế của thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) kháng lại sự phát triển hoặc sống sót của tế bào dòng tế bào ung thư buồng trứng của người OVCAR-8 cũng được khẳng định *in vitro* (dữ liệu không được thể hiện).

Ví dụ thử nghiệm 5. So sánh mức ức chế sự phát triển hoặc sống sót *in vitro* của tế bào dòng tế bào ung thư của người tuỳ thuộc vào số lượng của phân tử dược chất (cao hoặc trung bình) được tải nạp thể liên hợp kháng thể-dược chất

Phương pháp:

Các thể liên hợp kháng thể-dược chất khác nhau về số lượng phân tử dược chất đã được tải được đánh giá hoạt tính ức chế *in vitro* kháng lại sự phát triển hoặc sống sót của tế bào. Tải dược chất mức cao là trạng thái trong đó từ 5 đến 7 phân tử dược chất được liên hợp với một kháng thể, và tải dược chất mức trung bình là trạng thái trong đó khoảng 3 phân tử dược chất được liên hợp với một kháng thể. Số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp với một kháng thể được xác định theo phương pháp UV (được mô tả trong phần khác của bản mô tả của sáng chế).

Số lượng trung bình phân tử dược chất được liên hợp với một kháng thể:

Tải dược chất mức cao <HDL>

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3): 4,9

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10): 6,2

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13): 6,2

Tải dược chất mức trung bình <MDL>

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (4): 2,9

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (11): 3,0

Thể liên hợp kháng thể-dược chất (14): 2,5

Hoạt tính ức chế của từng thể liên hợp kháng thể HER3-dược chất kháng lại các tín hiệu phân bào hoặc sống sót được xác định khi có mặt FBS 10%. Sự tăng trưởng và phát triển của các tế bào được đánh giá bằng cách đo hoạt tính adenosin triphosphat (ATP) ở các nhóm được xử lý bằng thể liên hợp kháng thể-dược chất và nhóm không được xử lý. Tạo huyền phù dòng tế bào ung thư trong 100 uL mỗi môi trường ở mật độ thấp (750 tế bào/giếng đối với dòng tế bào ung thư vú của người MDA-MB-453 (CLB-22)) từ ATCC) và cấy vào đĩa màu trắng đáy quang 96 vi giếng (Thermo Fisher Scientific Inc./Nunc, #165306). Nuôi cấy các tế bào trong môi trường RPMI1640 (Invitrogen Corp., 31870-025) chứa FBS 10% (Invitrogen Corp., 10270-106) và glutamin 2 mM (Invitrogen Corp., 25030-024). Các giếng ở mép đĩa được nạp đầy 100 uL môi trường.

Nuôi cấy các tế bào trong 3 ngày, và thay thế môi trường bằng 95 uL môi trường mới trước khi cho thêm thể liên hợp kháng thể-dược chất. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), thể liên hợp kháng thể-dược chất (10), thể liên hợp kháng thể-dược chất (13), thể liên hợp kháng thể-dược chất (4), thể liên hợp kháng thể-dược chất (11), và thể liên hợp kháng thể-dược chất (14) được sử dụng. Nhóm không được xử lý được coi là mẫu đối chứng để xác định sự phát triển của tế bào bình thường.

Bằng cách thêm 5 uL mỗi thể liên hợp kháng thể-dược chất được cô đặc đến nồng độ gấp 20 lần vào 95 uL môi trường nuôi cấy (FBS 10%) chứa trong mỗi giếng của đĩa 96 giếng, nồng độ cuối cùng được thiết lập. Chỉ thêm 5 uL môi trường vào mỗi giếng đối chứng. Thử nghiệm được thực hiện thành ba tiêu bản cho mỗi mẫu. Để tính toán nồng độ của thể liên hợp kháng thể-dược chất mà ở đó sự tăng trưởng hoặc sống sót của các tế bào giảm đi 50%, các nồng độ của thể liên hợp kháng thể-dược chất thu được bằng các pha loãng 4 lần (từ 10 ug/mL đến 0,15 ng/mL), và xử lý các tế bào bằng các nồng độ này của thể liên hợp kháng thể-dược chất và so sánh với nhóm không được xử

lý về hoạt tính ATP. Tiến hành đánh giá dịch nuôi cấy 7 ngày của các tế bào này có bổ sung thể liên hợp kháng thể-dược chất. Sử dụng thử nghiệm xác định khả năng sống sót của tế bào phát quang CellTiter-Glo(R) để đánh giá hoạt tính của thể liên hợp kháng thể-dược chất. Phương pháp này bao gồm việc đo các tế bào còn sống có hoạt tính chuyển hoá dựa trên hoạt tính ATP và cuối cùng ước tính số lượng của các tế bào còn sống và sử dụng tế bào phát quang CellTiter-Glo(R) (Promega K.K., G7573) làm bộ kit. 100 uL thuốc thử CellTiter-Glo(R) được thêm vào mỗi giếng của đĩa 96 giếng và lưu giữ trong từ 25 phút đến 55 phút ở nhiệt độ trong phòng trong phòng tối trước khi đo bằng cách sử dụng Máy đếm Wallac Victor2 1420 Multilabel (độ phát quang chương trình, thời gian đo: 0,5 giây). Các giếng chỉ chứa dung dịch nuôi cấy mà không có các tế bào cấy được thử nghiệm dưới dạng các mẫu trắng. Để đo mức giảm hoạt tính ATP, tính độ phát quang trung bình của 3 giếng trong từng điều kiện (Microsoft Excel 2010). Để loại bỏ các tín hiệu không phụ thuộc tế bào, lấy giá trị độ phát quang trung bình của các tế bào được điều trị bằng thể liên hợp kháng thể-dược chất trừ đi giá trị độ phát quang trung bình của các mẫu trắng (Microsoft Excel 2010). Tính toán tỷ lệ giảm (%) độ phát quang bằng cách so sánh với các tế bào của nhóm không được xử lý (Microsoft Excel 2010). Giá trị này được hiểu là tỷ lệ ức chế (%) sự phát triển hoặc sống sót của tế bào.

Các kết quả được thể hiện trên hình vẽ từ FIG. 11 đến FIG. 13. FIG. 11 thể hiện kết quả so sánh thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) với thể liên hợp kháng thể-dược chất (4). FIG. 12 thể hiện kết quả so sánh thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) với thể liên hợp kháng thể-dược chất (11). FIG. 13 thể hiện kết quả so sánh thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) với thể liên hợp kháng thể-dược chất (14). Trong mỗi hình vẽ, biểu đồ bên trái thể hiện mức ức chế tăng trưởng tế bào hoặc khả năng sống sót thu được từ thể liên hợp kháng thể-dược chất với sự có mặt của FBS 10% trong một trong các lần thử 3 lần lặp lại. Trục tung thể hiện độ phát quang cho thấy hoạt tính ATP của mỗi mẫu thử. Trục hoành thể hiện nồng độ của từng thể liên hợp kháng thể-dược chất. Biểu đồ bên phải thể hiện so sánh mức giảm độ phát quang do xử lý với thể liên hợp kháng thể-dược chất giữa nhóm tải dược chất mức cao (HDL) và tải dược chất mức trung bình (MDL) khi độ phát quang của nhóm không được xử lý được xác định là 100%.

Các thể liên hợp kháng thể-dược chất tải dược chất mức cao và tải dược chất mức trung bình ức chế sự phát triển hoặc sống sót của tế bào thông qua việc xử lý và nuôi

cấy 7 ngày MDA-MB-453. Như đã được thể hiện trong các kết quả của việc tải dược chất mức cao, thể liên hợp kháng thể-dược chất (11) tải dược chất mức trung bình thể hiện hoạt tính cao ở cùng nồng độ như của thể liên hợp kháng thể-dược chất (4). Khi so sánh giữa số lượng các phân tử dược chất được tải, các thể liên hợp kháng thể-dược chất có có số lượng phân tử dược chất được tải cao thể hiện mức giảm ATP nhiều hơn so với mức này của các nhóm tải dược chất mức trung bình. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), thể liên hợp kháng thể-dược chất (10), và thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) có số lượng phân tử dược chất được tải cao thể hiện tỷ lệ ức chế lần lượt là 68%, 76%, và 56%, ở nồng độ 10 ug/mL, trong khi đó thể liên hợp kháng thể-dược chất (4), thể liên hợp kháng thể-dược chất (11), và thể liên hợp kháng thể-dược chất (14) có số lượng phân tử dược chất được tải trung bình chỉ thể hiện tỷ lệ ức chế lần lượt là 44%, 47%, và 27%, ở nồng độ này. Các thể liên hợp kháng thể-dược chất có số lượng phân tử dược chất được tải mức cao ưu việt hơn về nồng độ có mức ức chế 50% sự phát triển hoặc sống sót của tế bào ung thư so với thể liên hợp kháng thể-dược chất có số lượng phân tử dược chất được tải mức trung bình. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) có số lượng phân tử dược chất được tải nạp mức cao cần 15 ng/mL (1nM) thể liên hợp kháng thể-dược chất để làm giảm hoạt tính ATP ở mức 50%. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) làm giảm hoạt tính ATP ở mức 50% ít nhất ở nồng độ được thử nghiệm cao nhất. Ngược lại, không nhận thấy có giảm hoạt tính ATP tương ứng ở mức này ở nồng độ 1000 ng/mL (67nM) hoặc thấp hơn trong khoảng nồng độ của các thể liên hợp kháng thể-dược chất được đánh giá có số lượng các phân tử dược chất được tải trung bình. So sánh *in vitro* giữa số lượng phân tử dược chất được tải mức cao và số lượng phân tử dược chất được tải mức trung bình gợi ý là thể liên hợp kháng thể-dược chất có số lượng phân tử dược chất được tải mức cao cũng ưu việt hơn về hoạt tính *in vivo* ức chế kháng lại sự phát triển của tế bào ung thư.

Ví dụ thử nghiệm 6. Các thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), (10), và (13) thể hiện tác dụng kháng khối u trong thử nghiệm kháng khối u *in vivo* khi sử dụng ung thư vú của người

Chuột trụi lông BALB/C giống cái 5 tuần tuổi có cân nặng từ 15 đến 20 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con

chuột hàng ngày. 5×10^6 tế bào ung thư vú của người HCC1569 (CRL-2330) từ ATCC được tạo huyền phù trong dung dịch thu được từ 50 uL PBS và Matrigel (PBS: PAA #H21-002, Matrigel: BD #354230) trộn ở tỷ lệ = 1:1, và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột BALB/C bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G.

Đo cân nặng bằng cách sử dụng cân trọng lượng (Mettler Toledo PB602-L). Trục chính và trục phụ của khối u được xác định hai lần/tuần bằng cách sử dụng thước cặp điện tử kỹ thuật số (thước cặp cầm tay, OMC Fontana), và tính toán thể tích khối u (mm^3). Việc tính toán được thực hiện theo phương trình dưới đây (cách tính này cũng áp dụng cho các ví dụ thử nghiệm được mô tả dưới đây).

$$\text{Thể tích khối u } (mm^3) = 1/2 \times \text{Trục chính (mm)} \times [\text{Trục phụ (mm)}]^2$$

Vào ngày 19 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 150 mm^3, chia ngẫu nhiên 70 con chuột vào 7 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), (10), hoặc (13) hoặc PBS cho nhóm đối chứng qua tĩnh mạch đuôi của từng con ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở cùng liều dùng như thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Tất cả các dữ liệu được thể hiện bằng giá trị trung bình +/- SEM. Đánh giá kích cỡ khối u và cân nặng theo giá trị trung bình +/- SEM. Phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng Microsoft Excel 2009 (cách này cũng áp dụng cho các ví dụ thử nghiệm được mô tả dưới đây).

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 14. Nhóm sử dụng PBS được an tử vào Ngày 53 sau khi cấy, do kích cỡ khối u vượt quá ngưỡng tối đa được chấp nhận. Nhận thấy có sự ức chế tăng trưởng khối u ung thư vú ở tất cả các nhóm sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất so với nhóm đối chứng. Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở

nhóm được điều trị.

Ví dụ thử nghiệm 7. Các thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), (10), và (13) thể hiện tác dụng kháng khối u trong thử nghiệm kháng khối u khi sử dụng u melanin của người

Chuột trụi lông NMRI giống cái 5 đến 6 tuần tuổi có cân nặng từ 22 đến 26 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

Tạo huyền phù 5×10^6 tế bào dòng tế bào u melanin của người HT-144 (HTB-63) từ ATCC trong dung dịch thu được từ 50 uL PBS và Matrigel (PBS: PAA #H21-002, Matrigel: BD #354230) trộn ở tỷ lệ = 1:1, và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột NMRI bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G.

Tiến hành đo cân nặng và kích cỡ khối u và đo và tính toán thể tích khối u theo cách tương tự như Ví dụ thử nghiệm 6.

Vào ngày 22 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 150 mm^3, chia ngẫu nhiên 80 con vào 8 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng U1-59 hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), (10), hoặc (13) hoặc PBS cho nhóm đối chứng qua tĩnh mạch đuôi của từng con ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở cùng liều dùng như thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: U1-59 được tiêm dưới da hai lần/tuần ở 25 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 15. Các nhóm sử dụng PBS và U1-59 được an tử lần lượt vào Ngày 48 và 52, sau khi cấy, do kích cỡ khối u vượt quá ngưỡng tối đa

được chấp nhận. Nhận thấy có tác dụng ức chế tăng trưởng khối u melanin của người ở tất cả các nhóm sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất được so với nhóm đối chứng và nhóm sử dụng U1-59.

Ví dụ thử nghiệm 8. Các thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), (10), và (13) thể hiện tác dụng kháng khối u trong thử nghiệm kháng khối u khi sử dụng dòng ung thư vú của người

Chuột trụi lông SCID giống cái 16 tuần tuổi có cân nặng từ 17 đến 25,5 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định.

Đối với các khối u rắn thu được từ dòng tế bào ung thư vú của người MDA-MB-453 (CLB-22) từ ATCC, MDA-MB-453 trong lần cấy chuyển thứ nhất (Batch 1089) được cấy vào 3 con chuột (hai vùng mỗi con: vùng bên trái và bên phải phải cơ thể). Sau từ 13 đến 17 tuần, thu hồi mảnh cắt khối u và bảo quản lạnh. Đối với lần cấy chuyển thứ hai, mảnh cắt khối u (2 × 2 × 2 mm) của lần cấy chuyển thứ nhất được cấy tiếp dưới da (10 con, hai vùng mỗi con: vùng bên trái và bên phải cơ thể) và để khối u tăng trưởng trong 7 tuần. Chuẩn bị khối u đã tạo thành này thành các mảnh cắt khối u (2 × 2 × 2 mm, lần cấy chuyển thứ hai) và cấy vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột trụi lông SCID.

Đo cân nặng bằng cách sử dụng cân trọng lượng. Đo trục chính (độ dài) và đường kính của khối u bằng cách sử dụng thước cặp điện tử kỹ thuật số (thước cặp cầm tay Pro-Max 150 mm, Fred V. Fowler Co., Inc.), và tính thể tích khối u (mm^3). Thực hiện tính toán theo phương trình dưới đây.

$$\text{Thể tích khối u } (mm^3) = pi/6 \times \text{Trục chính (mm)} \times [\text{đường kính (mm)}]^2$$

Vào ngày 40 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 143 mm^3, 72 con được chia ngẫu nhiên vào 8 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng U1-59 hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), (10), hoặc (13) hoặc PBS cho nhóm đối chứng qua tĩnh mạch đuôi của từng con ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở cùng liều dùng như thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: U1-59 được tiêm dưới da hai lần/tuần ở 25 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 16. Nhận thấy có sự ức chế tăng trưởng khối u ung thư vú ở tất cả các nhóm sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất được so với nhóm đối chứng và nhóm sử dụng U1-59. Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị. Ngoài ra, trong thử nghiệm kháng khối u khác bằng cách sử dụng dòng tế bào ung thư vú của người HCC1954 hoặc JIMT1-PR10 (kháng lại trastzumab, pertuzumab và T-DM1), cũng nhận thấy có sự ức chế tăng trưởng khối u ở nhóm sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) so với nhóm đối chứng.

Ví dụ thử nghiệm 9. Các thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), (10), và (13) thể hiện tác dụng kháng khối u trong thử nghiệm kháng khối u khi sử dụng dòng ung thư đại trực tràng của người

Chuột trụi lông NMRI giống cái 5 đến 6 tuần tuổi có cân nặng từ 15 đến 20 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

4×10^6 tế bào dòng tế bào ung thư đại trực tràng của người HT-29 (CPQ-57) từ ProQinase GmbH được tạo huyền phù trong dung dịch thu được từ PBS và Matrigel (PBS: PAA #H21-002, Matrigel: BD #354230) trộn ở tỷ lệ = 1:1, và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột trụi lông NMRI bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G.

Đo cân nặng và kích cỡ khối u và tiến hành đo và tính thể tích khối u theo cách tương tự như Ví dụ thử nghiệm 6.

Vào ngày 8 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 150 mm^3, chia ngẫu nhiên 70 con chuột vào 7 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng thể liên

hợp kháng thể-dược chất (3), (10), hoặc (13) hoặc PBS cho nhóm đối chứng qua tĩnh mạch đuôi của từng con ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở cùng liều dùng như thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 17. Nhóm sử dụng PBS (6 trong số 10 con chuột), các nhóm được cho dùng thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) ở 3 mg/kg (3 trong số 10 con chuột) và ở 10 mg/kg (4 trong số 10 con chuột), các nhóm được cho dùng thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) ở 3 mg/kg (2 trong số 10 con chuột) và ở 10 mg/kg (2 trong số 10 con chuột), và nhóm được cho dùng thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) ở 3 mg/kg (2 trong số 10 con chuột) được an tử vào ngày 50 sau khi cấy, do kích cỡ khối u vượt quá ngưỡng tối đa được chấp nhận hoặc có viêm loét. Nhận thấy có tác dụng ức chế sự tăng trưởng khối u ung thư đại trực tràng của người ở tất cả các nhóm sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất so với nhóm đối chứng. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) thể hiện hoạt tính kháng khối u mạnh hơn thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất (10). Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị.

Ví dụ thử nghiệm 10. Các thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), (10), và (13) thể hiện tác dụng kháng khối u trong thử nghiệm kháng khối u khi sử dụng dòng ung thư phổi của người

Chuột trụi lông CD1 giống cái từ 5 đến 6 tuần tuổi có cân nặng từ 24 đến 28 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

5×10^6 tế bào dòng tế bào ung thư phổi của người A549 (CRS-300114) từ Cell Lines Service được tạo huyền phù trong dung dịch thu được từ 200 uL PBS và Matrigel (PBS: PAA #H21-002, Matrigel: BD #354230) trộn ở tỷ lệ = 1:1, và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột trụi lông CD1 bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G.

Đo cân nặng và kích cỡ khối u và tiến hành đo và tính thể tích khối u theo cách tương tự như Ví dụ thử nghiệm 6.

Vào ngày 38 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 200 mm^3, chia ngẫu nhiên 70 con chuột vào 7 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (3), (10), hoặc (13) hoặc PBS cho nhóm đối chứng qua tĩnh mạch đuôi của từng con ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở cùng liều dùng như thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 3 hoặc 10 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 18. Nhận thấy có tác dụng ức chế sự tăng trưởng khối u dòng tế bào ung thư phổi của người ở tất cả các nhóm sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất được so sánh với nhóm đối chứng. Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị.

Ví dụ thử nghiệm 11. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) thể hiện tác dụng kháng khối u trong thử nghiệm kháng khối u *in vivo* khi sử dụng dòng ung thư vú thể bộ ba âm tính

Ung thư vú thể bộ ba âm tính là ung thư vú mà không có biểu hiện thụ thể hormon (thụ thể estrogen và thụ thể progesteron) cũng không biểu hiện HER2. Do các thụ thể này không được biểu hiện, không thể điều trị bằng hormon (tamoxifen, v.v.) hoặc điều trị kháng HER2 (trastuzumab, trastuzumab emtansine, hoặc pertuzumab) cho thể ung thư này. Thể ung thư vú này dẫn đến tỷ lệ sống sót thấp, và nhiều chất trị liệu hiện vẫn

đang ở giai đoạn thử nghiệm lâm sàng. Khi khẳng định có biểu hiện HER3 ở dòng ung thư vú thể bộ ba âm tính của người MDA-MB-468 (dữ liệu không được thể hiện), hoạt tính kháng khối u của thể liên hợp kháng thể-dược chất được đánh giá.

Chuột trụi lông, CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj giống cái, 5 đến 6 tuần tuổi 〔Foxn1nu/Foxn1nu〕(Charles River Laboratories Japan, Inc.) có cân nặng từ 15 đến 20 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

5×10^6 tế bào dòng tế bào ung thư vú thể bộ ba âm tính của người MDA-MB-468 (CRL-2322) từ ATCC được tạo huyền phù trong dung dịch thu được từ 200 uL PBS và Matrigel (PBS: PAA #10010-023, Matrigel: BD #354234) trộn ở tỷ lệ = 1:1, và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột trụi lông bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G. Đo cân nặng bằng cách sử dụng cân trọng lượng (Mettler Toledo PB602-L).

Đo trục chính và trục phụ của khối u bằng cách sử dụng thước cặp điện tử kỹ thuật số (CD-15CX, Mitsutoyo Corp), và tính thể tích khối u (mm^3). Thực hiện tính toán theo phương trình dưới đây.

$$\text{Thể tích khối u } (mm^3) = 1/2 \times \text{Trục chính (mm)} \times [\text{Trục phụ (mm)}]^2$$

Vào ngày 20 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 170 mm^3, 18 con được chia ngẫu nhiên vào 3 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng U1-59 hoặc thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) hoặc PBS cho nhóm đối chứng qua tĩnh mạch đuôi của từng con ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở cùng liều dùng như thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: U1-59 được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 10 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 19. Nhận thấy có tác dụng ức chế sự tăng trưởng khối u dòng ung thư vú thể bộ ba âm tính ở nhóm sử dụng thể liên hợp kháng

thể-dược chất so với nhóm đối chứng và nhóm sử dụng U1-59. Không nhận thấy có sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị.

Ví dụ thử nghiệm 12. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) thể hiện tác dụng kháng khối u trong thử nghiệm kháng khối u *in vivo* khi sử dụng dòng ung thư vú thể luminal của người

Ung thư vú thể luminal ở người chỉ ung thư vú có biểu hiện thụ thể hormon (thụ thể estrogen), nhưng không có biểu hiện HER2. Do các thụ thể này không được biểu hiện, không thể áp dụng điều trị kháng HER2 (trastuzumab, trastuzumab emtansine, pertuzumab) cho thể ung thư này. Thể ung thư vú này do đó có tỷ lệ sống sót thấp, và nhiều chất trị liệu hiện vẫn đang ở giai đoạn thử nghiệm lâm sàng. Khi khẳng định có biểu hiện HER3 ở dòng ung thư vú thể luminal của người MCF-7 (dữ liệu không được thể hiện), hoạt tính kháng khối u của thể liên hợp kháng thể-dược chất được đánh giá.

Chuột trụi lông thiếu tuyến ức Nude-Foxn1^{nu} giống cái 5 đến 6 tuần tuổi (ProQinase GmbH) có cân nặng từ 15 đến 20 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

5×10^6 tế bào dòng tế bào ung thư vú thể luminal của người MCF-7 (CRQ-#327) được tạo huyền phù trong dung dịch thu được từ 200 uL PBS và Matrigel (PBS: PAA #10010-023, Matrigel: BD #354234) trộn ở tỷ lệ = 1:1, và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G. Đo cân nặng bằng cách sử dụng cân trọng lượng (Mettler Toledo PB602-L).

Đo trục chính và trục phụ của khối u bằng cách sử dụng thước cặp điện tử kỹ thuật số (CD-15CX, Mitsutoyo Corp), và tính thể tích khối u (mm^3). Thực hiện tính toán theo phương trình dưới đây.

$$\text{Thể tích khối u } (mm^3) = 1/2 \times \text{Trục chính (mm)} \times [\text{Trục phụ (mm)}]^2$$

Vào ngày 11 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 250 mm^3, 20 con được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) hoặc PBS cho nhóm đối chứng ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được tiêm tĩnh mạch ở liều duy nhất giống liều của thể liên

hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được tiêm tĩnh mạch ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 20. Nhận thấy có tác dụng ức chế sự tăng trưởng khối u dòng ung thư vú thể luminal của người ở nhóm sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất so với nhóm đối chứng. Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị.

Ví dụ thử nghiệm 13. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) thể hiện tác dụng kháng khối u trong thử nghiệm kháng khối u *in vivo* khi sử dụng dòng u melanin của người

Chuột trụi lông CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj〔Foxn1nu/Foxn1nu〕giống cái 5 đến 6 tuần tuổi (Charles River Laboratories Japan, Inc.) có cân nặng từ 15 đến 20 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

3×10^6 tế bào dòng tế bào u melanin của người WM-266-4 (CRL-1676) từ ATCC được trộn và tạo huyền phù trong Matrigel (BD #354234) và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G. Đo cân nặng bằng cách sử dụng cân trọng lượng (Mettler Toledo PB602-L).

Đo trục chính và trục phụ của khối u bằng cách sử dụng thước cặp điện tử kỹ thuật số (CD-15CX, Mitsutoyo Corp), và tính thể tích khối u (mm^3). Thực hiện tính toán theo phương trình dưới đây.

$$\text{Thể tích khối u } (mm^3) = 1/2 \times \text{Trục chính (mm)} \times [\text{Trục phụ (mm)}]^2$$

Vào ngày 19 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 220 mm^3, 8 con được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) hoặc PBS cho nhóm đối chứng ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được tiêm tĩnh mạch ở liều duy nhất giống liều của thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được tiêm tĩnh mạch ở liều

duy nhất 10 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 21. Nhận thấy có tác dụng ức chế sự tăng trưởng khối u dòng u melanin của người ở nhóm sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất so với nhóm đối chứng. Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị. Ở mô hình u melanin của người khác C32, cũng nhận thấy có tác dụng ức chế sự tăng trưởng khối u ở nhóm sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) so với nhóm đối chứng.

Ví dụ thử nghiệm 14. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) thể hiện tác dụng kháng khối u trong thử nghiệm kháng khối u *in vivo* khi sử dụng dòng ung thư buồng trứng của người

Chuột trụi lông CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj〔Foxn1nu/Foxn1nu〕giống cái 5 đến 6 tuần tuổi (Charles River Laboratories Japan, Inc.) có cân nặng từ 15 đến 20 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

5×10^6 tế bào dòng tế bào ung thư buồng trứng của người OVCAR-8 (HTB-161) từ ATCC được trộn và tạo huyền phù trong Matrigel (BD #354234) và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G. Đo cân nặng bằng cách sử dụng cân trọng lượng (Mettler Toledo PB602-L).

Đo trục chính và trục phụ của khối u bằng cách sử dụng thước cặp điện tử kỹ thuật số (CD-15CX, Mitsutoyo Corp), và tính thể tích khối u (mm^3). Thực hiện tính toán theo phương trình dưới đây.

$$\text{Thể tích khối u } (mm^3) = 1/2 \times \text{Trục chính (mm)} \times [\text{Trục phụ (mm)}]^2$$

Vào ngày 21 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 140 mm^3, 8 con được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) hoặc PBS cho nhóm đối chứng ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được tiêm tĩnh mạch ở liều duy nhất giống liều của thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được tiêm tĩnh mạch ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 22. Nhận thấy có tác dụng ức chế sự tăng trưởng khối u dòng ung thư buồng trứng của người ở nhóm sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất so với nhóm đối chứng. Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị.

Ví dụ thử nghiệm 15. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) thể hiện tác dụng kháng khối u trong thử nghiệm kháng khối u *in vivo* bằng cách sử dụng dòng ung thư bàng quang của người

Chuột trụi lông CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj〔Foxn1nu/Foxn1nu〕giống cái 5 đến 6 tuần tuổi (Charles River Laboratories Japan, Inc.) có cân nặng từ 15 đến 20 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

8×10^6 tế bào dòng tế bào ung thư bàng quang của người SW-780 (CRL-2169) từ ATCC được trộn và tạo huyền phù trong Matrigel (BD #354234) và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G. Đo cân nặng bằng cách sử dụng cân trọng lượng (Mettler Toledo PB602-L).

Đo trục chính và trục phụ của khối u bằng cách sử dụng thước cặp điện tử kỹ thuật số (CD-15CX, Mitsutoyo Corp), và tính thể tích khối u (mm^3). Thực hiện ính toán theo phương trình dưới đây.

Thể tích khối u (mm^3) = 1/2 × Trục chính (mm) × [Trục phụ (mm)]^2

Vào Ngày 7 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 190 mm^3, 10 con được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) hoặc PBS cho nhóm đối chứng ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được tiêm tĩnh mạch ở liều duy nhất giống liều của thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được tiêm tĩnh mạch ở liều

duy nhất 10 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 23. Nhận thấy có tác dụng ức chế sự tăng trưởng khối u dòng ung thư bàng quang của người ở nhóm sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất so với nhóm đối chứng. Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị.

Ví dụ thử nghiệm 16. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) thể hiện tác dụng kháng khối u phụ thuộc HER3 trong thử nghiệm kháng khối u *in vivo* khi sử dụng dòng ung thư vú của người

Dòng ung thư vú của người MDA-MB-453 biểu hiện HER3 và có đáp ứng với thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) như được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 8. Tuy nhiên, vì chưa chứng minh được là dược tính này được điều tiết bởi HER3, HER3 được che giấu bằng cách sử dụng U1-59 trước đó, và việc nó có làm giảm tác dụng dược hay không được đánh giá.

Chuột trụi lông CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj〔Foxn1nu/Foxn1nu〕giống cái 5 đến 6 tuần tuổi (Charles River Laboratories Japan, Inc.) có cân nặng từ 15 đến 20 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

1×10^7 tế bào dòng tế bào ung thư vú của người MDA-MB-453 (CLB-22) từ ATCC được trộn và tạo huyền phù trong Matrigel (BD #354234) và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G. Đo cân nặng bằng cách sử dụng cân trọng lượng (Mettler Toledo PB602-L).

Đo trục chính và trục phụ của khối u bằng cách sử dụng thước cặp điện tử kỹ thuật số (CD-15CX, Mitsutoyo Corp), và tính thể tích khối u (mm^3). Thực hiện tính toán theo phương trình dưới đây.

$$\text{Thể tích khối u } (mm^3) = 1/2 \times \text{Trục chính (mm)} \times [\text{Trục phụ (mm)}]^2$$

Vào ngày 11 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 130 mm^3, 16 con được chia ngẫu nhiên vào 4 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) và/hoặc U1-59 hoặc PBS cho nhóm đối chứng ở liều

dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được tiêm tĩnh mạch ở liều duy nhất giống liều của thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: U1-59 được tiêm tĩnh mạch ở liều duy nhất 30 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được tiêm tĩnh mạch ở liều duy nhất 3 mg/kg.

Nhóm sử dụng: 30 phút sau khi sử dụng (tiêm tĩnh mạch liều duy nhất) U1-59, thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được tiêm tĩnh mạch ở liều duy nhất 3 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 24. Nhận thấy có tác dụng ức chế sự tăng trưởng khối u dòng ung thư vú của người ở nhóm sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất so với nhóm đối chứng, trong khi đó tác dụng ức chế khối u này giảm đi khi sử dụng U1-59 trước đó. Các kết quả này chứng tỏ là tác dụng ức chế của thể liên hợp kháng thể-dược chất là tác dụng dược được điều tiết bởi HER3. Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị.

Ví dụ thử nghiệm 17. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) thể hiện tác dụng kháng khối u khi sử dụng kết hợp với trastuzumab trong thử nghiệm kháng khối u *in vivo* khi sử dụng dòng ung thư vú của người

Trastuzumab đã được cấp phép lưu hành làm chất trị liệu ung thư vú thể dương tính HER2 ở người. Tuy nhiên, tính kháng trastuzumab là đã được biết đến, và đột biến ở PIK3CA <H1047R hoặc H420R> đã được báo cáo là tham gia vào một trong các cơ chế của tính kháng này. Trong thử nghiệm này, việc sử dụng kết hợp trastuzumab và thể liên hợp kháng thể-dược chất có hiệu quả đối với dòng ung thư vú kháng trastuzumab hay không được đánh giá.

Chuột trụi lông CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj〔Foxn1nu/Foxn1nu〕giống cái 5 đến 6 tuần tuổi (Charles River Laboratories Japan, Inc.) có cân nặng từ 15 đến 20 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

1×10^7 tế bào dòng tế bào ung thư vú của người MDA-MB-453 (CLB-22, đột biến H1047R ở PIK3CA) từ ATCC được trộn và tạo huyền phù trong Matrigel (PBS: PAA #10010-023, Matrigel: BD #354234) và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G. Đo cân nặng bằng cách sử dụng cân trọng lượng (Mettler Toledo PB602-L).

Đo trục chính và trục phụ của khối u bằng cách sử dụng thước cặp điện tử kỹ thuật số (CD-15CX, Mitsutoyo Corp), và tính thể tích khối u (mm^3). Thực hiện tính toán theo phương trình dưới đây.

Thể tích khối u (mm^3) = 1/2 × Trục chính (mm) × [Trục phụ (mm)]^2

Vào ngày 11 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 130 mm^3, 16 con được chia ngẫu nhiên vào 4 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a), trastuzumab, sử dụng kết hợp thể liên hợp này và trastuzumab, hoặc PBS cho nhóm đối chứng ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được tiêm tĩnh mạch ở liều duy nhất giống liều của thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: Trastuzumab (Roche Diagnostics, Inc.) được tiêm tĩnh mạch ở liều duy nhất 1 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được tiêm tĩnh mạch ở liều duy nhất 3 mg/kg.

Nhóm sử dụng: 30 phút sau khi sử dụng (tiêm tĩnh mạch liều duy nhất) trastuzumab (Roche Diagnostics, Inc.), thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được tiêm tĩnh mạch ở liều duy nhất 3 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 25. Nhận thấy có tác dụng kháng khối u nhờ việc sử dụng kết hợp đối với dòng ung thư vú của người (PIK3CA H1047R) khi sử dụng trastuzumab và thể liên hợp kháng thể-dược chất so với sử dụng từng thuốc đơn lẻ. Các kết quả này chứng tỏ là dược tính của thể liên hợp kháng thể-dược chất được tăng cường bằng cách sử dụng kết hợp với trastuzumab. Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị. Trong thử nghiệm kháng khối u khác sử dụng dòng tế bào ung thư vú của người HCC1954 (PIK3CA H1047R), cũng nhận thấy có tác dụng kháng khối u kết hợp khi sử dụng trastuzumab và thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) so

với sử dụng từng thuốc đơn lẻ.

Ví dụ thử nghiệm 18. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (15) thể hiện tác dụng kháng khối u khi sử dụng kết hợp với trastuzumab trong thử nghiệm kháng khối u *in vivo* khi sử dụng dòng ung thư vú của người

Trastuzumab đã được cấp phép lưu hành làm chất trị liệu cho ung thư vú thể dương tính HER2 ở người. Tuy nhiên, tính kháng trastuzumab là đã được biết đến, và đột biến ở PIK3CA <H1047R hoặc H420R> đã được báo cáo là tham gia vào một trong các cơ chế của tính kháng này. Trong thử nghiệm này, việc sử dụng kết hợp trastuzumab và thể liên hợp kháng thể-dược chất là có hiệu quả đối với dòng ung thư vú kháng trastuzumab hay không được đánh giá.

Chuột trụi lông CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj〔Foxn1nu/Foxn1nu〕giống cái 5 đến 6 tuần tuổi (Charles River Laboratories Japan, Inc.) có cân nặng từ 15 đến 20 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

5×10^6 tế bào dòng tế bào ung thư vú của người JIMT-1 (ACC-589, đột biến H420R ở PIK3CA) từ ATCC được tạo huyền phù trong PBS (PAA #10010-023) và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G. Đo cân nặng bằng cách sử dụng cân trọng lượng (Mettler Toledo PB602-L).

Đo trục chính và trục phụ của khối u bằng cách sử dụng thước cặp điện tử kỹ thuật số (CD-15CX, Mitsutoyo Corp), và tính thể tích khối u (mm^3). Thực hiện tính toán theo phương trình dưới đây.

Thể tích khối u (mm^3) = 1/2 × Trục chính (mm) × [Trục phụ (mm)]^2

Vào ngày 10 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 200 mm^3, 24 con được chia ngẫu nhiên vào 4 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (15), trastuzumab, sử dụng kết hợp thể liên hợp này và trastuzumab, hoặc PBS cho nhóm đối chứng ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở cùng liều dùng như thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: Trastuzumab (Roche Diagnostics, Inc.) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (15) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: 30 phút sau khi sử dụng (tiêm tĩnh mạch một lần/tuần) trastuzumab (Roche Diagnostics, Inc.), thể liên hợp kháng thể-dược chất (15) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 10 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 26. Nhận thấy có tác dụng kháng khối u do sử dụng kết hợp đối với dòng ung thư vú của người (PIK3CA H420R) khi sử dụng trastuzumab và thể liên hợp kháng thể-dược chất so với sử dụng từng thuốc đơn lẻ. Các kết quả này chứng tỏ là dược tính của thể liên hợp kháng thể-dược chất được tăng cường khi sử dụng kết hợp với trastuzumab. Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị.

Ví dụ thử nghiệm 19. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) thể hiện tác dụng kháng khối u khi sử dụng kết hợp với gefitinib trong thử nghiệm kháng khối u *in vivo* bằng cách sử dụng dòng ung thư phổi của người

Gefitinib đã được cấp phép lưu hành làm chất trị liệu cho bệnh ung thư phổi ở người. Trong thử nghiệm này, việc sử dụng kết hợp gefitinib và thể liên hợp kháng thể-dược chất có hiệu quả hay không được đánh giá.

Chuột trụi lông CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj〔Foxn1nu/Foxn1nu〕giống cái 5 đến 6 tuần tuổi (Charles River Laboratories Japan, Inc.) có cân nặng từ 15 đến 20 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

3×10^6 tế bào dòng tế bào ung thư phổi của người PC-9 (RCB0446) từ ATCC được tạo huyền phù trong PBS (PAA #10010-023) và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G. Đo cân nặng bằng cách sử dụng cân trọng lượng (Mettler Toledo PB602-L).

Đo trục chính và trục phụ của khối u bằng cách sử dụng thước cặp điện tử kỹ thuật

số (CD-15CX, Mitsutoyo Corp), và tính thể tích khối u (mm^3). Thực hiện tính toán theo phương trình dưới đây.

Thể tích khối u (mm^3) = 1/2 × Trục chính (mm) × [Trục phụ (mm)]^2

Vào ngày 14 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 270 mm^3, 16 con được chia ngẫu nhiên vào 4 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a), gefitinib, sử dụng kết hợp thể liên hợp này và gefitinib, hoặc PBS cho nhóm đối chứng ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở cùng liều dùng như thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: Gefitinib (AstraZeneca) được dùng qua đường miệng một lần/ngày ở 6 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: 30 phút sau khi sử dụng (sử dụng qua đường miệng một lần/ngày) gefitinib (AstraZeneca), thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được tiêm tĩnh mạch một lần/tuần ở 10 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 27. Nhận thấy có tác dụng kháng khối u do sử dụng kết hợp đối với dòng ung thư phổi của người khi sử dụng gefitinib và thể liên hợp kháng thể-dược chất so với sử dụng từng thuốc đơn lẻ. Các kết quả này chứng tỏ là dược tính của thể liên hợp kháng thể-dược chất được tăng cường khi sử dụng kết hợp với gefitinib. Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị.

Ví dụ thử nghiệm 20. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) thể hiện tác dụng kháng khối u khi sử dụng kết hợp với cetuximab hoặc panitumumab trong thử nghiệm kháng khối u *in vivo* bằng cách sử dụng dòng ung thư vú thể bộ ba âm tính của người

Kháng thể kháng-EGFR cetuximab hoặc panitumumab đang trong thử nghiệm lâm sàng chống ung thư vú thể bộ ba âm tính của người. Trong thử nghiệm này, việc sử dụng kết hợp cetuximab hoặc panitumumab và thể liên hợp kháng thể-dược chất có hiệu quả hay không được đánh giá.

Chuột trụi lông CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj〔Foxn1nu/Foxn1nu〕giống cái 5 đến

6 tuần tuổi (Charles River Laboratories Japan, Inc.) có cân nặng từ 15 đến 20 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

5×10^6 tế bào dòng tế bào ung thư vú thể bộ ba âm tính của người MDA-MB-468 (CRL-2322) từ ATCC được tạo huyền phù trong dung dịch thu được từ 200 uL PBS và Matrigel (PBS: PAA #10010-023, Matrigel: BD #354234) trộn ở tỷ lệ = 1:1, và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G. Đo cân nặng bằng cách sử dụng cân trọng lượng (Mettler Toledo PB602-L).

Đo trục chính và trục phụ của khối u bằng cách sử dụng thước cặp điện tử kỹ thuật số (CD-15CX, Mitsutoyo Corp), và tính thể tích khối u (mm^3). Thực hiện tính toán theo phương trình dưới đây.

Thể tích khối u (mm^3) = 1/2 × Trục chính (mm) × [Trục phụ (mm)]^2

Vào ngày 21 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 160 mm^3, 30 con được chia ngẫu nhiên vào 6 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a), cetuximab hoặc panitumumab, sử dụng kết hợp thể liên hợp này và cetuximab hoặc panitumumab, hoặc PBS cho nhóm đối chứng ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được sử dụng ở liều duy nhất giống liều của thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: Cetuximab (Bristol-Myers Squibb Company) được sử dụng ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: Panitumumab (Amgen Inc.) được sử dụng ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được sử dụng ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: 30 phút sau khi sử dụng (sử dụng liều duy nhất) cetuximab (Bristol-Myers Squibb Company), thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được sử dụng ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: 30 phút sau khi sử dụng (sử dụng liều duy nhất) panitumumab (Amgen Inc.), thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được sử dụng ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 28. Nhận thấy có tác dụng kháng khối u nhờ việc sử dụng kết hợp đối với dòng ung thư vú thể bộ ba âm tính của người khi sử dụng cetuximab (FIG. 28A) hoặc panitumumab (FIG. 28B) và thể liên hợp kháng thể-dược chất so với sử dụng từng thuốc đơn lẻ. Các kết quả này chứng tỏ là dược tính của thể liên hợp kháng thể-dược chất được tăng cường khi sử dụng kết hợp với cetuximab hoặc panitumumab. Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị. Cũng nhận thấy có tác dụng kháng khối u do sử dụng kết hợp đối với dòng ung thư vú thể bộ ba âm tính của người khác MDA-MB-231 khi sử dụng cetuximab hoặc panitumumab và thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) so với sử dụng từng thuốc đơn lẻ.

Ví dụ thử nghiệm 21. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) thể hiện tác dụng kháng khối u khi sử dụng kết hợp với cetuximab hoặc panitumumab trong thử nghiệm kháng khối u *in vivo* khi sử dụng dòng ung thư đầu và cổ của người

Kháng thể kháng EGFR cetuximab đã được cấp phép lưu hành để chống ung thư đầu và cổ ở người, trong khi đó panitumumab đang trong thử nghiệm lâm sàng cho bệnh ung thư này. Trong thử nghiệm này, việc sử dụng kết hợp cetuximab hoặc panitumumab và thể liên hợp kháng thể-dược chất có hiệu quả hay không được đánh giá.

Chuột trụi lông CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj〔Foxn1nu/Foxn1nu〕giống cái 5 đến 6 tuần tuổi (Charles River Laboratories Japan, Inc.) có cân nặng từ 15 đến 20 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

4×10^6 tế bào dòng tế bào ung thư đầu và cổ của người Fadu (HTB-43) từ ATCC được tạo huyền phù trong 200 uL PBS (PAA #10010-023) và cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột bằng cách sử dụng kim cỡ 29 G. Đo cân nặng bằng cách sử dụng cân trọng lượng (Mettler Toledo PB602-L).

Đo trục chính và trục phụ của khối u bằng cách sử dụng thước cặp điện tử kỹ thuật số (CD-15CX, Mitsutoyo Corp), và tính thể tích khối u (mm^3). Thực hiện tính toán theo phương trình dưới đây.

Thể tích khối u (mm^3) = 1/2 × Trục chính (mm) × [Trục phụ (mm)]^2

Vào ngày 6 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 330 mm^3, 30 con được chia ngẫu nhiên vào 6 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a), cetuximab hoặc panitumumab, sử dụng kết hợp thể liên hợp này và cetuximab hoặc panitumumab, hoặc PBS cho nhóm đối chứng ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được sử dụng ở liều duy nhất giống liều của thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: Cetuximab (Bristol-Myers Squibb Company) được sử dụng ở liều duy nhất 5 mg/kg.

Nhóm sử dụng: Panitumumab (Amgen Inc.) được sử dụng ở liều duy nhất 5 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được sử dụng ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: 30 phút sau khi sử dụng (sử dụng liều duy nhất) cetuximab (Bristol-Myers Squibb Company), thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được sử dụng ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: 30 phút sau khi sử dụng (sử dụng liều duy nhất) panitumumab (Amgen Inc.), thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được sử dụng ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 29. Nhận thấy có tác dụng kháng khối u nhờ việc sử dụng kết hợp đối với dòng ung thư đầu và cổ của người khi sử dụng cetuximab (FIG. 29A) hoặc panitumumab (FIG. 29B) và thể liên hợp kháng thể-dược chất so với sử dụng từng thuốc đơn lẻ. Các kết quả này chứng tỏ là dược tính của thể liên hợp kháng thể-dược chất được tăng cường khi sử dụng kết hợp với cetuximab hoặc panitumumab. Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị.

Ví dụ thử nghiệm 22. Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) thể hiện tác dụng kháng khối u khi sử dụng kết hợp với cetuximab hoặc pertuzumab trong thử nghiệm kháng

khối u *in vivo* bằng cách cấy khối u từ bệnh nhân ung thư dạ dày

Kháng thể kháng EGFR cetuximab và kháng thể kháng HER2 pertuzumab đang trong thử nghiệm lâm sàng chống ung thư dạ dày ở người. Trong thử nghiệm này, việc sử dụng kết hợp cetuximab hoặc pertuzumab và thể liên hợp kháng thể-dược chất có hiệu quả hay không được đánh giá. Tiến hành đánh giá bằng cách thực hiện thử nghiệm kháng khối u gần giống với điều kiện trên lâm sàng bao gồm mô đệm của bệnh nhân có sử dụng khối u thu được từ bệnh nhân được cấy vào chuột thay vì hệ thống đánh giá chung sử dụng dòng ung thư của người.

Chuột trụi lông CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj〔Foxn1nu/Foxn1nu〕giống cái 5 đến 6 tuần tuổi (Charles River Laboratories Japan, Inc.) có cân nặng từ 15 đến 20 g sau khi cho làm quen môi trường được sử dụng. Nhốt chuột trong các lồng được thông khí riêng rẽ (IVC, tối đa 4 con/lồng) được duy trì ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm ổn định. Sau khi chọn ngẫu nhiên, đo cân nặng của chuột cách ngày, và ghi lại hành vi của các con chuột hàng ngày.

Khối u thu được từ bệnh nhân ung thư dạ dày NIBIO-G016 từ National Institute of Biomedical Innovation được cấy dưới da vào vùng bên phải cơ thể của mỗi con chuột. Đo cân nặng bằng cách sử dụng cân trọng lượng (Mettler Toledo PB602-L).

Đo trục chính và trục phụ của khối u bằng cách sử dụng thước cặp điện tử kỹ thuật số (CD-15CX, Mitsutoyo Corp), và tính thể tích khối u (mm^3). Thực hiện tính toán theo phương trình dưới đây.

Thể tích khối u (mm^3) = 1/2 × Trục chính (mm) × [Trục phụ (mm)]^2

Vào Ngày 56 khi kích cỡ khối u đạt đến khoảng 220 mm^3, 30 con được chia ngẫu nhiên vào 6 nhóm dựa trên kích cỡ khối u của chúng. Vào cùng ngày, sử dụng thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a), cetuximab hoặc pertuzumab, sử dụng kết hợp thể liên hợp này và cetuximab hoặc pertuzumab, hoặc PBS cho nhóm đối chứng ở liều dùng dưới đây.

Nhóm sử dụng: PBS được sử dụng ở liều duy nhất giống liều của thể liên hợp kháng thể-dược chất.

Nhóm sử dụng: Cetuximab (Bristol-Myers Squibb Company) được sử dụng ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: Pertuzumab (Roche Diagnostics, Inc.) được sử dụng ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được sử dụng ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: 30 phút sau khi sử dụng (sử dụng liều duy nhất) cetuximab (Bristol-Myers Squibb Company), thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được sử dụng ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Nhóm sử dụng: 30 phút sau khi sử dụng (sử dụng liều duy nhất) pertuzumab (Roche Diagnostics, Inc.), thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) được sử dụng ở liều duy nhất 10 mg/kg.

Các kết quả được thể hiện trên FIG. 30. Nhận thấy có tác dụng kháng khối u nhờ việc sử dụng kết hợp trên mô hình khối u thu được từ bệnh nhân ung thư dạ dày khi sử dụng cetuximab (FIG. 30A) hoặc pertuzumab (FIG. 30B) và thể liên hợp kháng thể-dược chất so sánh với sử dụng từng thuốc đơn lẻ. Các kết quả này chứng tỏ là dược tính của thể liên hợp kháng thể-dược chất được tăng cường khi sử dụng kết hợp với cetuximab hoặc panitumumab trên mô hình khối u thu được từ bệnh nhân ung thư. Nhận thấy không có sự sụt cân ở các con chuột ở nhóm được điều trị. Ngoài ra, trong thử nghiệm kháng khối u có sử dụng dòng tế bào ung thư tuỵ của người BxPC3, thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) thể hiện tác dụng kháng khối u mạnh hơn so với nhóm sử dụng PBS hoặc nhóm sử dụng U1-59. Thể liên hợp kháng thể-dược chất cũng thể hiện tác dụng kháng khối u mạnh trên mô hình kháng khối u *in vivo* có sử dụng dòng tế bào ung thư vú dương tính HER2 JIMT1 đã có tính kháng lại việc sử dụng kết hợp trastuzumab và pertuzumab hoặc trastuzumab emtansin.

Ví dụ thử nghiệm 23. Tính an toàn của thể liên hợp kháng thể-dược chất cho động vật không phải là người

Thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất theo sáng chế và dược phẩm chứa thể liên hợp kháng thể kháng HER3-dược chất này có tính an toàn vượt trội để làm chất trị liệu hoặc chất phòng ngừa bệnh. Ví dụ, khi thể liên hợp kháng thể-dược chất (5), (10), hoặc (13) được sử dụng tối đa 30 mg/kg cho chuột cống lai giống, tổng cộng hai lần với khoảng cách một lần một tuần, không nhận thấy có độc tính nghiêm trọng của thể liên hợp kháng thể-dược chất bất kỳ theo dõi cho đến ngày 7 sau lần sử dụng cuối

cùng. Ngoài ra, khi thể liên hợp kháng thể-dược chất (5), (10), hoặc (13) được sử dụng tối đa 30 mg/kg cho khỉ lai, không thấy có độc tính đáng kể của thể liên hợp kháng thể-dược chất bất kỳ theo kết quả quan sát trong 7 ngày.

Ngoài ra, khi thể liên hợp kháng thể-dược chất (5), (10), hoặc (13) được sử dụng ở nhiều liều dùng cho khỉ (cách quãng 3 tuần), không nhận thấy có độc tính đáng kể của thể liên hợp kháng thể-dược chất bất kỳ sau khi theo dõi. Do đó, thể liên hợp kháng thể-dược chất theo sáng chế có tính an toàn vượt trội để làm dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh.

Chú thích danh mục trình tự:

SEQ ID NO: 1 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-39

SEQ ID NO: 2 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-39

SEQ ID NO: 3 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-39

SEQ ID NO: 4 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-39

SEQ ID NO: 5 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-40

SEQ ID NO: 6 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-40

SEQ ID NO: 7 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-40

SEQ ID NO: 8 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-40

SEQ ID NO: 9 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-38

SEQ ID NO: 10 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-38

SEQ ID NO: 11 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-38

SEQ ID NO: 12 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-38

SEQ ID NO: 13 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-41

SEQ ID NO: 14 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-41

SEQ ID NO: 15 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-41

SEQ ID NO: 16 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-41

SEQ ID NO: 17 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-42

SEQ ID NO: 18 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-42

SEQ ID NO: 19 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-42

SEQ ID NO: 20 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-42

SEQ ID NO: 21 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-43

SEQ ID NO: 22 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-43

SEQ ID NO: 23 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-43

SEQ ID NO: 24 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-43

SEQ ID NO: 25 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi

nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-44

SEQ ID NO: 26 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-44

SEQ ID NO: 27 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-44

SEQ ID NO: 28 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-44

SEQ ID NO: 29 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-45

SEQ ID NO: 30 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-45

SEQ ID NO: 31 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-45

SEQ ID NO: 32 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-45

SEQ ID NO: 33 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-46

SEQ ID NO: 34 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-46

SEQ ID NO: 35 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-47

SEQ ID NO: 36 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-47

SEQ ID NO: 37 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-47

SEQ ID NO: 38 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-47

SEQ ID NO: 39 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-48

SEQ ID NO: 40 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-48

SEQ ID NO: 41 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-49

SEQ ID NO: 42 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-49

SEQ ID NO: 43 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-49

SEQ ID NO: 44 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-49

SEQ ID NO: 45 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-50

SEQ ID NO: 46 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-50

SEQ ID NO: 47 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-50

SEQ ID NO: 48 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-50

SEQ ID NO: 49 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-51

SEQ ID NO: 50 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-51

SEQ ID NO: 51 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-51

SEQ ID NO: 52 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-51

SEQ ID NO: 53 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-53

SEQ ID NO: 54 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của

người kháng HER3 U1-53

SEQ ID NO: 55 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-53

SEQ ID NO: 56 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-53

SEQ ID NO: 57 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-55

SEQ ID NO: 58 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-55

SEQ ID NO: 59 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-55.1

SEQ ID NO: 60 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-55.1

SEQ ID NO: 61 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-57

SEQ ID NO: 62 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-57

SEQ ID NO: 63 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-57.1

SEQ ID NO: 64 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-57.1

SEQ ID NO: 65 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-58

SEQ ID NO: 66 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-58

SEQ ID NO: 67 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-58

SEQ ID NO: 68 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-58

SEQ ID NO: 69 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-59

SEQ ID NO: 70 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-59

SEQ ID NO: 71 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-59

SEQ ID NO: 72 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-59

SEQ ID NO: 73 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-52

SEQ ID NO: 74 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-52

SEQ ID NO: 75 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-52

SEQ ID NO: 76 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-52

SEQ ID NO: 77 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-61

SEQ ID NO: 78 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-61

SEQ ID NO: 79 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-61.1

SEQ ID NO: 80 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-61.1

SEQ ID NO: 81 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-61.1

SEQ ID NO: 82 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-61.1

SEQ ID NO: 83 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi

nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-62

SEQ ID NO: 84 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-62

SEQ ID NO: 85 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-62

SEQ ID NO: 86 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-62

SEQ ID NO: 87 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-2

SEQ ID NO: 88 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-2

SEQ ID NO: 89 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-2

SEQ ID NO: 90 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-2

SEQ ID NO: 91 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-7

SEQ ID NO: 92 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-7

SEQ ID NO: 93 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-7

SEQ ID NO: 94 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-7

SEQ ID NO: 95 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-9

SEQ ID NO: 96 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-9

SEQ ID NO: 97 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-9

SEQ ID NO: 98 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-9

SEQ ID NO: 99 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-10

SEQ ID NO: 100 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-10

SEQ ID NO: 101 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-10

SEQ ID NO: 102 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-10

SEQ ID NO: 103 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-12

SEQ ID NO: 104 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-12

SEQ ID NO: 105 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-12

SEQ ID NO: 106 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-12

SEQ ID NO: 107 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-13

SEQ ID NO: 108 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-13

SEQ ID NO: 109 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-13

SEQ ID NO: 110 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-13

SEQ ID NO: 111 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-14

SEQ ID NO: 112 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của

người kháng HER3 U1-14

SEQ ID NO: 113 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-14

SEQ ID NO: 114 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-14

SEQ ID NO: 115 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-15

SEQ ID NO: 116 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-15

SEQ ID NO: 117 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-15

SEQ ID NO: 118 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-15

SEQ ID NO: 119 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-19

SEQ ID NO: 120 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-19

SEQ ID NO: 121 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-20

SEQ ID NO: 122 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-20

SEQ ID NO: 123 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-20

SEQ ID NO: 124 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-20

SEQ ID NO: 125 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-21

SEQ ID NO: 126 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-21

SEQ ID NO: 127 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-21

SEQ ID NO: 128 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-21

SEQ ID NO: 129 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-22

SEQ ID NO: 130 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-22

SEQ ID NO: 131 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-22

SEQ ID NO: 132 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-22

SEQ ID NO: 133 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-23

SEQ ID NO: 134 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-23

SEQ ID NO: 135 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-23

SEQ ID NO: 136 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-23

SEQ ID NO: 137 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-24

SEQ ID NO: 138 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-24

SEQ ID NO: 139 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-24

SEQ ID NO: 140 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-24

SEQ ID NO: 141 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi

nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-25

SEQ ID NO: 142 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-25

SEQ ID NO: 143 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-25

SEQ ID NO: 144 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-25

SEQ ID NO: 145 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-26

SEQ ID NO: 146 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-26

SEQ ID NO: 147 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-26

SEQ ID NO: 148 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-26

SEQ ID NO: 149 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-27

SEQ ID NO: 150 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-27

SEQ ID NO: 151 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-27

SEQ ID NO: 152 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-27

SEQ ID NO: 153 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-28

SEQ ID NO: 154 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-28

SEQ ID NO: 155 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-28

SEQ ID NO: 156 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-28

SEQ ID NO: 157 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-31

SEQ ID NO: 158 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-31

SEQ ID NO: 159 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-31

SEQ ID NO: 160 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-31

SEQ ID NO: 161 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-32

SEQ ID NO: 162 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-32

SEQ ID NO: 163 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-32

SEQ ID NO: 164 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-32

SEQ ID NO: 165 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-35

SEQ ID NO: 166 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-35

SEQ ID NO: 167 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-35

SEQ ID NO: 168 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-35

SEQ ID NO: 169 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-36

SEQ ID NO: 170 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của

người kháng HER3 U1-36

SEQ ID NO: 171 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-36

SEQ ID NO: 172 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-36

SEQ ID NO: 173 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-37

SEQ ID NO: 174 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-37

SEQ ID NO: 175 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-37

SEQ ID NO: 176 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-37

SEQ ID NO: 177 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-34

SEQ ID NO: 178 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-34

SEQ ID NO: 179 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-34

SEQ ID NO: 180 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-34

SEQ ID NO: 181 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-1

SEQ ID NO: 182 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-1

SEQ ID NO: 183 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-1

SEQ ID NO: 184 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-1

SEQ ID NO: 185 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-3

SEQ ID NO: 186 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-3

SEQ ID NO: 187 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-3

SEQ ID NO: 188 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-3

SEQ ID NO: 189 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-4

SEQ ID NO: 190 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-4

SEQ ID NO: 191 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-4

SEQ ID NO: 192 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-4

SEQ ID NO: 193 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-5

SEQ ID NO: 194 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-5

SEQ ID NO: 195 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-5

SEQ ID NO: 196 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-5

SEQ ID NO: 197 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-6

SEQ ID NO: 198 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-6

SEQ ID NO: 199 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi

nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-6

SEQ ID NO: 200 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-6

SEQ ID NO: 201 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-8

SEQ ID NO: 202 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-8

SEQ ID NO: 203 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-8

SEQ ID NO: 204 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-8

SEQ ID NO: 205 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-11

SEQ ID NO: 206 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-11

SEQ ID NO: 207 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-11

SEQ ID NO: 208 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-11

SEQ ID NO: 209 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-16

SEQ ID NO: 210 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-16

SEQ ID NO: 211 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-16

SEQ ID NO: 212 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-16

SEQ ID NO: 213 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-17

SEQ ID NO: 214 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-17

SEQ ID NO: 215 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-17

SEQ ID NO: 216 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-17

SEQ ID NO: 217 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-18

SEQ ID NO: 218 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-18

SEQ ID NO: 219 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-18

SEQ ID NO: 220 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-18

SEQ ID NO: 221 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-33

SEQ ID NO: 222 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-33

SEQ ID NO: 223 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-33

SEQ ID NO: 224 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-33

SEQ ID NO: 225 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-29

SEQ ID NO: 226 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-29

SEQ ID NO: 227 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-29

SEQ ID NO: 228 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của

người kháng HER3 U1-29

SEQ ID NO: 229 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-30

SEQ ID NO: 230 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-30

SEQ ID NO: 231 - Trình tự nucleotit mã hoá trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-30

SEQ ID NO: 232 - Trình tự axit amin vùng thay đổi chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-30

SEQ ID NO: 233 - Đoạn mồi

SEQ ID NO: 234 - Đoạn mồi

SEQ ID NO: 235 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-1

SEQ ID NO: 236 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-1

SEQ ID NO: 237 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-1

SEQ ID NO: 238 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-1

SEQ ID NO: 239 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-1

SEQ ID NO: 240 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-1

SEQ ID NO: 241 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-2

SEQ ID NO: 242 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-2

SEQ ID NO: 243 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người

kháng HER3 U1-2

SEQ ID NO: 244 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-2

SEQ ID NO: 245 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-2

SEQ ID NO: 246 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-2

SEQ ID NO: 247 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-3

SEQ ID NO: 248 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-3

SEQ ID NO: 249 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-3

SEQ ID NO: 250 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-3

SEQ ID NO: 251 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-3

SEQ ID NO: 252 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-3

SEQ ID NO: 253 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-4

SEQ ID NO: 254 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-4

SEQ ID NO: 255 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-4

SEQ ID NO: 256 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-4

SEQ ID NO: 257 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-4

SEQ ID NO: 258 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-4

SEQ ID NO: 259 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-5

SEQ ID NO: 260 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-5

SEQ ID NO: 261 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-5

SEQ ID NO: 262 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-5

SEQ ID NO: 263 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-5

SEQ ID NO: 264 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-5

SEQ ID NO: 265 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-6

SEQ ID NO: 266 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-6

SEQ ID NO: 267 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-6

SEQ ID NO: 268 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-6

SEQ ID NO: 269 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-6

SEQ ID NO: 270 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-6

SEQ ID NO: 271 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-7

SEQ ID NO: 272 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người

kháng HER3 U1-7

SEQ ID NO: 273 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-7

SEQ ID NO: 274 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-7

SEQ ID NO: 275 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-7

SEQ ID NO: 276 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-7

SEQ ID NO: 277 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-8

SEQ ID NO: 278 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-8

SEQ ID NO: 279 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-8

SEQ ID NO: 280 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-8

SEQ ID NO: 281 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-8

SEQ ID NO: 282 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-8

SEQ ID NO: 283 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-9

SEQ ID NO: 284 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-9

SEQ ID NO: 285 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-9

SEQ ID NO: 286 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-9

SEQ ID NO: 287 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-9

SEQ ID NO: 288 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-9

SEQ ID NO: 289 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-10

SEQ ID NO: 290 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-10

SEQ ID NO: 291 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-10

SEQ ID NO: 292 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-10

SEQ ID NO: 293 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-10

SEQ ID NO: 294 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-10

SEQ ID NO: 295 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-11

SEQ ID NO: 296 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-11

SEQ ID NO: 297 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-11

SEQ ID NO: 298 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-11

SEQ ID NO: 299 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-11

SEQ ID NO: 300 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-11

SEQ ID NO: 301 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người

kháng HER3 U1-12

SEQ ID NO: 302 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-12

SEQ ID NO: 303 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-12

SEQ ID NO: 304 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-12

SEQ ID NO: 305 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-12

SEQ ID NO: 306 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-12

SEQ ID NO: 307 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-13

SEQ ID NO: 308 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-13

SEQ ID NO: 309 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-13

SEQ ID NO: 310 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-13

SEQ ID NO: 311 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-13

SEQ ID NO: 312 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-13

SEQ ID NO: 313 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-14

SEQ ID NO: 314 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-14

SEQ ID NO: 315 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-14

SEQ ID NO: 316 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-14

SEQ ID NO: 317 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-14

SEQ ID NO: 318 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-14

SEQ ID NO: 319 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-15

SEQ ID NO: 320 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-15

SEQ ID NO: 321 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-15

SEQ ID NO: 322 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-15

SEQ ID NO: 323 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-15

SEQ ID NO: 324 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-15

SEQ ID NO: 325 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-16

SEQ ID NO: 326 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-16

SEQ ID NO: 327 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-16

SEQ ID NO: 328 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-16

SEQ ID NO: 329 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-16

SEQ ID NO: 330 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người

kháng HER3 U1-16

SEQ ID NO: 331 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-17

SEQ ID NO: 332 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-17

SEQ ID NO: 333 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-17

SEQ ID NO: 334 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-17

SEQ ID NO: 335 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-17

SEQ ID NO: 336 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-17

SEQ ID NO: 337 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-18

SEQ ID NO: 338 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-18

SEQ ID NO: 339 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-18

SEQ ID NO: 340 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-18

SEQ ID NO: 341 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-18

SEQ ID NO: 342 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-18

SEQ ID NO: 343 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-19

SEQ ID NO: 344 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-19

SEQ ID NO: 345 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-19

SEQ ID NO: 346 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-20

SEQ ID NO: 347 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-20

SEQ ID NO: 348 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-20

SEQ ID NO: 349 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-20

SEQ ID NO: 350 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-20

SEQ ID NO: 351 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-20

SEQ ID NO: 352 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-21

SEQ ID NO: 353 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-21

SEQ ID NO: 354 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-21

SEQ ID NO: 355 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-21

SEQ ID NO: 356 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-21

SEQ ID NO: 357 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-21

SEQ ID NO: 358 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-22

SEQ ID NO: 359 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người

kháng HER3 U1-22

SEQ ID NO: 360 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-22

SEQ ID NO: 361-ight chain CDRL1 trình tự axit amin của kháng thể của người kháng HER3 U1-22

SEQ ID NO: 362 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-22

SEQ ID NO: 363 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-22

SEQ ID NO: 364 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-23

SEQ ID NO: 365 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-23

SEQ ID NO: 366 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-23

SEQ ID NO: 367 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-23

SEQ ID NO: 368 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-23

SEQ ID NO: 369 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-23

SEQ ID NO: 370 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-24

SEQ ID NO: 371 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-24

SEQ ID NO: 372 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-24

SEQ ID NO: 373 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-24

SEQ ID NO: 374 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-24

SEQ ID NO: 375 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-24

SEQ ID NO: 376 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-25

SEQ ID NO: 377 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-25

SEQ ID NO: 378 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-25

SEQ ID NO: 379 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-25

SEQ ID NO: 380 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-25

SEQ ID NO: 381 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-25

SEQ ID NO: 382 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-26

SEQ ID NO: 383 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-26

SEQ ID NO: 384 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-26

SEQ ID NO: 385 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-26

SEQ ID NO: 386 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-26

SEQ ID NO: 387 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-26

SEQ ID NO: 388 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người

kháng HER3 U1-27

SEQ ID NO: 389 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-27

SEQ ID NO: 390 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-27

SEQ ID NO: 391 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-27

SEQ ID NO: 392 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-27

SEQ ID NO: 393 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-27

SEQ ID NO: 394 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-28

SEQ ID NO: 395 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-28

SEQ ID NO: 396 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-28

SEQ ID NO: 397 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-28

SEQ ID NO: 398 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-28

SEQ ID NO: 399 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-28

SEQ ID NO: 400 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-29

SEQ ID NO: 401 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-29

SEQ ID NO: 402 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-29

SEQ ID NO: 403 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-29

SEQ ID NO: 404 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-29

SEQ ID NO: 405 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-29

SEQ ID NO: 406 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-30

SEQ ID NO: 407 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-30

SEQ ID NO: 408 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-30

SEQ ID NO: 409 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-30

SEQ ID NO: 410 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-30

SEQ ID NO: 411 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-30

SEQ ID NO: 412 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-31

SEQ ID NO: 413 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-31

SEQ ID NO: 414 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-31

SEQ ID NO: 415 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-31

SEQ ID NO: 416 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-31

SEQ ID NO: 417 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người

kháng HER3 U1-31

SEQ ID NO: 418 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-32

SEQ ID NO: 419 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-32

SEQ ID NO: 420 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-32

SEQ ID NO: 421 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-32

SEQ ID NO: 422 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-32

SEQ ID NO: 423 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-32

SEQ ID NO: 424 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-33

SEQ ID NO: 425 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-33

SEQ ID NO: 426 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-33

SEQ ID NO: 427 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-33

SEQ ID NO: 428 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-33

SEQ ID NO: 429 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-33

SEQ ID NO: 430 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-34

SEQ ID NO: 431 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-34

SEQ ID NO: 432 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-34

SEQ ID NO: 433 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-34

SEQ ID NO: 434 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-34

SEQ ID NO: 435 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-34

SEQ ID NO: 436 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-35

SEQ ID NO: 437 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-35

SEQ ID NO: 438 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-35

SEQ ID NO: 439 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-35

SEQ ID NO: 440 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-35

SEQ ID NO: 441 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-35

SEQ ID NO: 442 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-36

SEQ ID NO: 443 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-36

SEQ ID NO: 444 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-36

SEQ ID NO: 445 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-36

SEQ ID NO: 446 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người

kháng HER3 U1-36

SEQ ID NO: 447 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-36

SEQ ID NO: 448 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-37

SEQ ID NO: 449 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-37

SEQ ID NO: 450 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-37

SEQ ID NO: 451 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-37

SEQ ID NO: 452 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-37

SEQ ID NO: 453 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-37

SEQ ID NO: 454 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-38

SEQ ID NO: 455 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-38

SEQ ID NO: 456 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-38

SEQ ID NO: 457 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-38

SEQ ID NO: 458 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-38

SEQ ID NO: 459 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-38

SEQ ID NO: 460 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-39

SEQ ID NO: 461 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-39

SEQ ID NO: 462 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-39

SEQ ID NO: 463 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-39

SEQ ID NO: 464 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-39

SEQ ID NO: 465 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-39

SEQ ID NO: 466 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-40

SEQ ID NO: 467 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-40

SEQ ID NO: 468 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-40

SEQ ID NO: 469 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-40

SEQ ID NO: 470 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-40

SEQ ID NO: 471 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-40

SEQ ID NO: 472 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-41

SEQ ID NO: 473 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-41

SEQ ID NO: 474 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-41

SEQ ID NO: 475 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người

kháng HER3 U1-41

SEQ ID NO: 476 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-41

SEQ ID NO: 477 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-41

SEQ ID NO: 478 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-42

SEQ ID NO: 479 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-42

SEQ ID NO: 480 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-42

SEQ ID NO: 481 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-42

SEQ ID NO: 482 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-42

SEQ ID NO: 483 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-42

SEQ ID NO: 484 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-43

SEQ ID NO: 485 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-43

SEQ ID NO: 486 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-43

SEQ ID NO: 487 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-43

SEQ ID NO: 488 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-43

SEQ ID NO: 489 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-43

SEQ ID NO: 490 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-44

SEQ ID NO: 491 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-44

SEQ ID NO: 492 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-44

SEQ ID NO: 493 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-44

SEQ ID NO: 494 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-44

SEQ ID NO: 495 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-44

SEQ ID NO: 496 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-45

SEQ ID NO: 497 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-45

SEQ ID NO: 498 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-45

SEQ ID NO: 499 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-45

SEQ ID NO: 500 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-45

SEQ ID NO: 501 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-45

SEQ ID NO: 502 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-46

SEQ ID NO: 503 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-46

SEQ ID NO: 504 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người

kháng HER3 U1-46

SEQ ID NO: 505 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-47

SEQ ID NO: 506 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-47

SEQ ID NO: 507 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-47

SEQ ID NO: 508 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-47

SEQ ID NO: 509 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-47

SEQ ID NO: 510 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-47

SEQ ID NO: 511 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-48

SEQ ID NO: 512 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-48

SEQ ID NO: 513 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-48

SEQ ID NO: 514 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-49

SEQ ID NO: 515 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-49

SEQ ID NO: 516 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-49

SEQ ID NO: 517 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-49

SEQ ID NO: 518 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-49

SEQ ID NO: 519 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-49

SEQ ID NO: 520 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-50

SEQ ID NO: 521 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-50

SEQ ID NO: 522 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-50

SEQ ID NO: 523 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-50

SEQ ID NO: 524 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-50

SEQ ID NO: 525 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-50

SEQ ID NO: 526 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-51

SEQ ID NO: 527 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-51

SEQ ID NO: 528 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-51

SEQ ID NO: 529 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-51

SEQ ID NO: 530 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-51

SEQ ID NO: 531 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-51

SEQ ID NO: 532 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-52

SEQ ID NO: 533 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người

kháng HER3 U1-52

SEQ ID NO: 534 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-52

SEQ ID NO: 535 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-52

SEQ ID NO: 536 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-52

SEQ ID NO: 537 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-52

SEQ ID NO: 538 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-53

SEQ ID NO: 539 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-53

SEQ ID NO: 540 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-53

SEQ ID NO: 541 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-53

SEQ ID NO: 542 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-53

SEQ ID NO: 543 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-53

SEQ ID NO: 544 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-55.1

SEQ ID NO: 545 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-55.1

SEQ ID NO: 546 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-55.1

SEQ ID NO: 547 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-55

SEQ ID NO: 548 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-55

SEQ ID NO: 549 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-55

SEQ ID NO: 550 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-57.1

SEQ ID NO: 551 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-57.1

SEQ ID NO: 552 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-57.1

SEQ ID NO: 553 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-57

SEQ ID NO: 554 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-57

SEQ ID NO: 555 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-57

SEQ ID NO: 556 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-58

SEQ ID NO: 557 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-58

SEQ ID NO: 558 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-58

SEQ ID NO: 559 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-58

SEQ ID NO: 560 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-58

SEQ ID NO: 561 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-58

SEQ ID NO: 562 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người

kháng HER3 U1-59

SEQ ID NO: 563 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-59

SEQ ID NO: 564 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-59

SEQ ID NO: 565 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-59

SEQ ID NO: 566 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-59

SEQ ID NO: 567 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-59

SEQ ID NO: 568 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-61.1

SEQ ID NO: 569 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-61.1

SEQ ID NO: 570 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-61.1

SEQ ID NO: 571 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-61.1

SEQ ID NO: 572 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-61.1

SEQ ID NO: 573 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-61.1

SEQ ID NO: 574 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-61

SEQ ID NO: 575 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-61

SEQ ID NO: 576 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-61

SEQ ID NO: 577 - Trình tự axit amin CDRH1 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-62

SEQ ID NO: 578 - Trình tự axit amin CDRH2 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-62

SEQ ID NO: 579 - Trình tự axit amin CDRH3 chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-62

SEQ ID NO: 580 - Trình tự axit amin CDRL1 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-62

SEQ ID NO: 581 - Trình tự axit amin CDRL2 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-62

SEQ ID NO: 582 - Trình tự axit amin CDRL3 chuỗi nhẹ của kháng thể của người kháng HER3 U1-62

SEQ ID NO: 583 - Trình tự axit amin độ dài đầy đủ của chuỗi nặng của kháng thể của người kháng HER3 U1-59

SEQ ID NO: 584 - Trình tự axit amin độ dài đầy đủ của chuỗi nhẹ kháng thể của người kháng HER3 U1-59

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất thể liên hợp kháng thể-dược chất, bao gồm bước cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức sau:

(maleimit-N-yl)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-(NH-DX) hoặc (maleimit-N-yl)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-L^2-L^P-(NH-DX)

phản ứng với kháng thể kháng HER3 hoặc dẫn xuất có tính phản ứng của nó và liên hợp gốc dược chất-thành phần liên kết với kháng thể bằng phương pháp tạo liên kết thioete trên gốc liên kết disulfua có mặt ở phần bản lề của kháng thể,

trong đó:

n^3 là số nguyên từ 2 đến 8,

L^2 là -NH-$(CH_2CH_2$-O$)n^4$-CH_2CH_2-C(=O)- hoặc liên kết đơn trong đó n^4 là số nguyên từ 1 đến 6,

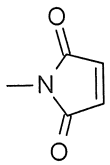
L^P là gốc peptit gồm từ 2 đến 7 axit amin được chọn từ phenylalanin, glyxin, valin, lysin, xitrullin, serin, axit glutamic, và axit aspartic,

n^1 là số nguyên từ 0 đến 6,

n^2 là số nguyên từ 0 đến 5,

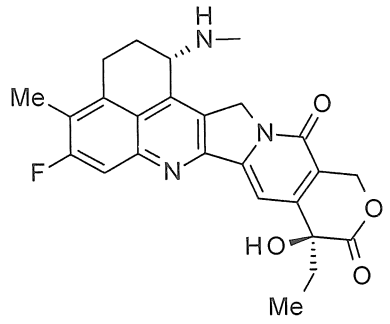
L^a là -O- hoặc liên kết đơn, và

(maleimit-N-yl)- là nhóm được biểu diễn bởi công thức sau:



trong đó nguyên tử nitơ là vị trí nối, và

-(NH-DX) là nhóm được biểu diễn bởi công thức sau:



trong đó nguyên tử nitơ của nhóm amino ở vị trí 1 là vị trí nối.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó L^P là gốc tetrapeptit của -GGFG-.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó hợp chất là một trong số các hợp chất được chọn từ nhóm sau đây:

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-CH_2CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX), và

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó hợp chất là một trong số các hợp chất được chọn từ nhóm sau đây:

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX), và

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó hợp chất là:

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX).

6. Phương pháp theo điểm 4, trong đó hợp chất là:

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX).

7. Phương pháp theo điểm 4, trong đó hợp chất là:

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX).

8. Phương pháp theo điểm 4, trong đó hợp chất là:

(maleimit-N-yl)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX).

9. Phương pháp theo điểm 4, trong đó hợp chất là:

(maleimit-N-yl)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX).

10. Phương pháp theo điểm 1, trong đó thể liên hợp kháng thể-dược chất có cấu trúc dược chất-thành phần liên kết được biểu diễn bởi công thức sau:

-(suxinimit-3-yl-N)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-L^2-L^P-NH-$(CH_2)n^1$-L^a-$(CH_2)n^2$-C(=O)-(NH-DX) hoặc -(suxinimit-3-yl-N)-$(CH_2)n^3$-C(=O)-L^2-L^P-(NH-DX),

mà được liên hợp với kháng thể kháng HER3 thông qua liên kết thioete được tạo ra ở vị trí liên kết disulfua có mặt ở phần bản lề của kháng thể kháng HER3.

11. Phương pháp theo điểm 5, trong đó thể liên hợp kháng thể-dược chất có cấu trúc dược chất-thành phần liên kết được biểu diễn bởi công thức sau:

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

mà được liên hợp với kháng thể kháng HER3 thông qua liên kết thioete được tạo ra ở vị trí liên kết disulfua có mặt ở phần bản lề của kháng thể kháng HER3.

12. Phương pháp theo điểm 6, trong đó thể liên hợp kháng thể-dược chất có cấu trúc dược chất-thành phần liên kết được biểu diễn bởi công thức sau:

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

mà được liên hợp với kháng thể kháng HER3 thông qua liên kết thioete được tạo ra ở vị trí liên kết disulfua có mặt ở phần bản lề của kháng thể kháng HER3.

13. Phương pháp theo điểm 7, trong đó thể liên hợp kháng thể-dược chất có cấu trúc dược chất-thành phần liên kết được biểu diễn bởi công thức sau:

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX),

mà được liên hợp với kháng thể kháng HER3 thông qua liên kết thioete được tạo ra ở vị trí liên kết disulfua có mặt ở phần bản lề của kháng thể kháng HER3.

14. Phương pháp theo điểm 8, trong đó thể liên hợp kháng thể-dược chất có cấu trúc dược chất-thành phần liên kết được biểu diễn bởi công thức sau:

-(suxinimit-3-yl-N)-CH_2CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(=O)-GGFG-NH-$CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-(NH-DX),

mà được liên hợp với kháng thể kháng HER3 thông qua liên kết thioete được tạo ra ở vị trí liên kết disulfua có mặt ở phần bản lề của kháng thể kháng HER3.

15. Phương pháp theo điểm 9, trong đó thể liên hợp kháng thể-dược chất có cấu trúc dược chất-thành phần liên kết được biểu diễn bởi công thức sau:

-(suxinimit-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

mà được liên hợp với kháng thể kháng HER3 thông qua liên kết thioete được tạo ra ở vị trí liên kết disulfua có mặt ở phần bản lề của kháng thể kháng HER3.

16. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó kháng thể kháng HER3 chứa CDRH1 đến CDRH3 và CDRL1 đến CDRL3 của U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 hoặc U1-9 lần lượt trong chuỗi nặng và chuỗi nhẹ.

17. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó kháng thể kháng HER3 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của U1-49, U1-53, U1-59, U1-7 hoặc U1-9 lần lượt trên chuỗi nặng và chuỗi nhẹ.

18. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó kháng thể kháng HER3 chứa trình tự axit amin được biểu diễn bởi SEQ ID No: 42 và 44, SEQ ID No: 54 và 56, SEQ ID No: 70 và 72, SEQ ID No: 92 và 94, hoặc, SEQ ID No: 96 và 98, lần lượt trong chuỗi nặng và chuỗi nhẹ.

19. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó kháng thể kháng HER3 chứa trình tự axit amin được biểu diễn bởi SEQ ID No: 583 và 584 lần lượt trong chuỗi nặng và chuỗi nhẹ.

20. Phương pháp theo điểm 19, trong đó kháng thể kháng HER3 không có gốc lysin ở đầu tận carboxyl của chuỗi nặng.

21. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, trong đó số đơn vị trung bình của một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết đã chọn được liên hợp với mỗi kháng thể nằm trong khoảng từ 2 đến 8.

22. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, trong đó số đơn vị trung bình của một cấu trúc dược chất-thành phần liên kết đã chọn được liên hợp với mỗi kháng thể nằm trong khoảng từ 3 đến 8.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Daiichi Sankyo Company, Limited

<120> PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT THỂ LIÊN HỢP KHÁNG THỂ KHÁNG HER3-DƯỢC CHẤT

<130> PD20-9009WO

<150> JP2014-081454
<151> 2014-04-10

<160> 584

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 342
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 1
gaggtgcagc tggtggagtc tggaggaggc ttgatccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctgggtt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggattg ggtctcagtt atttatagcg gtggtagcac atactacgca 180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agggcagtgg 300
ctggacgtct ggggccaagg gaccacggtc accgtctcct ca 342

<210> 2
<211> 114
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 2

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

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

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

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

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

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

85 90 95

Arg Gly Gln Trp Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 3
<211> 336
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 3
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtcaagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga ggccagggca gtctccacaa ctcctgttct atttgggttt tcatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca ggcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 4
<211> 112
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 4

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 Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Phe Tyr Leu Gly Phe 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 Arg Gln Ala
85 90 95

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

<210> 5
<211> 374

<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 5
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attccagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
agggaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctc 374

<210> 6
<211> 124
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 6

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

<210> 7
<211> 336
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 7
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 8
<211> 112
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 8

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 Tyr 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 Asn 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 Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 9
<211> 357
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 9
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggactggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggatcttgtg gacacagcca catattactg tgtacacaga 300
gacgaagttc gagggtttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 10
<211> 119

<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 10

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

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

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

Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Leu Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val His Arg Asp Glu Val Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 11
<211> 336
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 11
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gatacaccta cttgcattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgccttattt ataaggtttc taactgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtgc acactggccg 300
atcaccttcg gccaagggac acgactggag attaaa 336

<210> 12
<211> 112
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 12

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Trp Asp 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 Gly
85 90 95

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

<210> 13
<211> 374
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 13
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgggt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagat 300
cgggaacttg agggttactc caactactac ggtgtggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctc 374

<210> 14
<211> 124
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 14

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Gly Tyr Ser Asn Tyr Tyr Gly Val
100 105 110

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

<210> 15
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 15
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag aataatagtc tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 16
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 16

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 Ala 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 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 Asn Asn Ser Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 17
<211> 354
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 17
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180
agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgaa 300
aactacggtg actacaacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 18
<211> 118
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 18

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19

<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 19
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattcgc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg cactttactg ctgtcaacag agtaacggtt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 20
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 20

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 Arg 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 Leu Tyr Cys Cys Gln Gln Ser Asn Gly Ser Pro Leu
85 90 95

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

<210> 21
<211> 380
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 21
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaggag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
agagagagag agtgggatga ttacggtgac ccccaaggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc 380

<210> 22
<211> 126
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 22

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Arg Glu Trp Asp Asp Tyr Gly Asp Pro Gln
100 105 110

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

<210> 23
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 23
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttac attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagtag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcca a 321

<210> 24

<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 24

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu
85 90 95

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

<210> 25
<211> 354
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 25
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctggcctg gtgactctga taccatatac 180
agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgaa 300
aactacggtg actacaacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 26
<211> 118
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 26

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Trp Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 27
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattcga agttatttaa attggtatca gcagaaaccg 120
gggaatgccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg cactttacta ctgtcaacag agtatcagtt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 28
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 28

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 Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn 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 Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Ser Ser Pro Leu
85 90 95

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

<210> 29
<211> 374
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 29
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtga cactggctat 180
gcacaggtgt tccagggcag agtcaccatg acctggaaca cctccataag cacagcctac 240
atggaactga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatttggg 300
gatctcccgt atgactacag ttactacgaa tggttcgacc cctggggcca gggaaccctg 360
gtcaccgtct cctc 374

<210> 30
<211> 124
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 30

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Trp Asn Thr Ser Ile 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 Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Asp Tyr Ser Tyr Tyr Glu Trp Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 31
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 31
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagcca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 32

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 33
<211> 386
<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 33
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120
cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggtat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
agagatctct acgatttttg gagtggttat ccctactact acggtatgga cgtctggggc 360
caagggacca cggtcaccgt ctcctc 386

<210> 34
<211> 128
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 34

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr
100 105 110

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

<210> 35
<211> 383
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 35

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120
cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggtat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
agagattact atggttcggg gagtttctac tactactacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctc 383

<210> 36
<211> 127
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 36

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr
100 105 110

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

<210> 37
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 37
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaggtcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 38
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 38

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys 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 Val Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg
85 90 95

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

<210> 39
<211> 371
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 39
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120
gccgggaagg gactggagtg gattgggcat atctatacca gtgggagcac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaagcgatt 300
tttggagtgg gcccctacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct c 371

<210> 40
<211> 123
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 40

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly His Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Ala Ile Phe Gly Val Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 41
<211> 377
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 41
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta atattggtgg cacaaactgt 180
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggga 300
cggtatagca gcagctggtc ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctc 377

<210> 42
<211> 125
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 42

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

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

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

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

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

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

<210> 43
<211> 336
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 43
gatattctga tgacccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
atctcctgca agtctagtca gagcctcctg cttagtgatg gagggaccta tttgtattgg 120
tacctgcaga agccaggcca gcctccacag ctcctgatct atgaagtttc caaccggttc 180
tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agccgggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaagtat gcagcttccg 300
atcaccttcg gccaagggac acgactggaa attaaa 336

<210> 44
<211> 112
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 44

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser
20 25 30

Asp Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe 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 Ser
85 90 95

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

<210> 45
<211> 380
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 45
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgg 120
cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggtatatct attacagtgg gagcaccaac 180
tacaacccct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagaggg 300
ggggacagta actacgagga ttactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc 380

<210> 46
<211> 126
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 46

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Asp Ser Asn Tyr Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

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

<210> 47
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 47
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc atctatttac attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctctt gatctctgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgtca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagaag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacactt ccccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 48
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 48

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 Ile Tyr
20 25 30

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

Ser 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 Arg Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 380
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>

<223> Kháng thể

<400> 49
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagcacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agattcgagt 300
tactatgata gtagtggtta ttacttatac tactacgcta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc 380

<210> 50
<211> 126
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 50

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys His Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Tyr
100 105 110

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

<210> 51
<211> 339
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 51
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttcctgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatactact 300
cctctcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatatcaaa 339

<210> 52
<211> 113
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 52

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

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110

Lys

<210> 53
<211> 357
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 53
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt atctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg 300
ggtgacttcg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 54
<211> 119
<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 54

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

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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr 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 Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 55
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 55
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattacc aactatttga attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatataa ctgtcaacag tgtgaaaatt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 56

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Asn Cys Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 57
<211> 336
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 57
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaagta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattattgca tgcaggctct acaaactccg 300
atcaccttcg gccaagggac acgactggag attaaa 336

<210> 58
<211> 112
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 58

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 Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn 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 Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 59
<211> 374
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 59
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtt actactggaa ctggatccgg 120
cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggtatatca attacagtgg gagcaccaac 180
tacaacccct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
cgagaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctc 374

<210> 60
<211> 124
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 60

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

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

<210> 61
<211> 374
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 61
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttctgagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtt actactggaa ctggatccgg 120
cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggtatatca attacagtgg gagcaccaac 180
tacaacccct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
cgagaactgg aactttacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctc 374

<210> 62
<211> 124
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 62

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

<210> 63

<211> 336
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 63
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaagta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcatgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattattgca tgcaggctct acaaactccg 300
atcaccttcg gccaagggac acgactggag attaaa 336

<210> 64
<211> 112
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 64

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 Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Met Ile Tyr Leu Gly Ser Asn 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 Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 65
<211> 363
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 65
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagcagct 300
cgccttgact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 66
<211> 121
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 66

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

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Ala Arg Leu Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 67
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 67
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac agctatttaa attggtttca gcagaagcca 120
gggaaagccc ctcagctcct gatctttggt gcatccggtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtt ccccgctcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 68

<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 68

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

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

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

Phe Gly Ala Ser Gly 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 Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 69
<211> 351
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 69
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagaaacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agataagtgg 300
acctggtact tcgatctctg gggccgtggc accctggtca ctgtctcctc a 351

<210> 70
<211> 117
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 70

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 71
<211> 339
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 71
gacatcgaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca ggtccagcca gagtgtttta tacagctcca gcaataggaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaacccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc ttctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
cctcggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 72
<211> 113
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 72

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

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

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 73
<211> 374
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 73
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatg gggaacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctga gaaccagttc 240
tccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tatattactg tgcgagaggg 300
ggaactggaa ccaattacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctc 374

<210> 74
<211> 124
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 74

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Met Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Glu Asn Gln Phe
65 70 75 80

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

Cys Ala Arg Gly Gly Thr Gly Thr Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

<210> 75
<211> 324
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 75
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gctgggccac tggcatccca 180
aacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 76
<211> 108
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 76

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

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

<210> 77
<211> 377
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 77
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgt ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggatgggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatcagaag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
tccgagtccg agtatagcag ctcgtcgaac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctc 377

<210> 78
<211> 125
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 78

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Glu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 79
<211> 377
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>

<223> Kháng thể

<400> 79
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgt ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggatgggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatcagaag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
tccgagtccg agtatagcag ctcgtcgaac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctc 377

<210> 80
<211> 125
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 80

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Glu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 81
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 81
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagaatcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaccattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaggtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgtatc tgggacagat ttcaccctca ccgtcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 82
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 82

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

Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr 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 Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu
85 90 95

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

<210> 83
<211> 371
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 83
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180
agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatg tcagccgaca agtccatcag taccgcctac 240
ctgcagctga gcagccatga aggcctcgga caccgccatg tattactgtg cgagacagat 300
ggctggaaac tacgtacatc acgggtgatc gagacgtcct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct c 371

<210> 84
<211> 123
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 84

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Gln Val Thr Met Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser His Glu Gly Leu Gly His Arg His Val Leu Leu
85 90 95

Cys Glu Thr Asp Gly Trp Lys Leu Arg Thr Ser Arg Val Ile Glu Thr
100 105 110

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

<210> 85
<211> 324
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 85
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttatc agcatctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgtg cagttttggc 300
caggggacca aactggagat caaa 324

<210> 86
<211> 108
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 86

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 87
<211> 366
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 87
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaggag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 88
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 88

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 89
<211> 322
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 89
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagatacct 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 90
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 90

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

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

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 91
<211> 366
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 91
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 92
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 92

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 93
<211> 322
<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 93
gacttccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattcga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 94
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 94

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

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

Leu Gly Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 95
<211> 366
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 95
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcaatag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
gattacgatt tttggaatgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 96
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 96

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 97
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 97
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 98
<211> 107
<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 98

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

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

Leu Gly Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 99
<211> 366
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 99
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctacacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgacttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagca 300
gattacgatt tttggagtgg ttactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 100
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 100

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 101
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 101
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 102
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 102

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

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

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 103
<211> 366
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 103
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 104
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 104

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 105
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 105
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 106
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 106

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

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

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 107
<211> 351
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 107
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300
gacgacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 108
<211> 117
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 108

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Asp Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 109
<211> 336
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 109
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atttcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggaatgg 120

tacctgcaga agccagggca gtccccacag ttcatgattt atttggggtc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
atcaccttcg gccaagggac acgactggag attaaa 336

<210> 110
<211> 112
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 110

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 Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Phe Met Ile Tyr Leu Gly Ser Asn 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 Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 111
<211> 366
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 111
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagtacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 112
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 112

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 113
<211> 322
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 113
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 114
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 114

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 115
<211> 372
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 115
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgg 120
cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggtatatct attacagtgg gagcaccaac 180
tacaacccct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
ggggacgtgg atacagctat ggtcgatgct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 116
<211> 124
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 116

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Ala Phe Asp
100 105 110

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

<210> 117
<211> 324
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 117
gaaattgtat tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtttaagc ggcaactact tagcctggta ccagcagaag 120
cctggccagg ctcccaggct catcatctgt ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac aagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatgata ggtcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 118
<211> 108
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 118

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 119
<211> 366
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 119
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagga 300
gattacgatt tttggagtgg agagtttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 120
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 120

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Glu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 121
<211> 386

<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 121
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct atgacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
caggggcagg acggatacag ctatggttac ggctactact acggtatgga cgtctggggc 360
caagggacca cggtcaccgt ctcctc 386

<210> 122
<211> 128
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 122

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gln Gly Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr
100 105 110

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

<210> 123
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 123
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctacgtt gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tgtgataatc tccctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 124
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 124

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Cys Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

<210> 125
<211> 365
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 125
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctc 365

<210> 126

<211> 121
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 126

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 127
<211> 322
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 127
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatcg gcagaaacct 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 128
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 128

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 129
<211> 366
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 129
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 130
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 130

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 131
<211> 322
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 131
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 132
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 132

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 133
<211> 365
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 133
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaatcct ggtcaccgtc 360
tcctc 365

<210> 134
<211> 121
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 134

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 135
<211> 322
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 135
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatttatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 136
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 136

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 137
<211> 366
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 137

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagt tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggaatgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 138
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 138

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 139
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 139
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 140

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 141
<211> 366
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 141
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 142
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 142

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 143
<211> 322
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 143
gacatccagc tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 144

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 145
<211> 365
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 145
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagtacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgggctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctc 365

<210> 146
<211> 121
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 146

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 147
<211> 322
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 147
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 148

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 149
<211> 365
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 149
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagtacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgggctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctc 365

<210> 150
<211> 121
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 150

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 151
<211> 322
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>

<223> Kháng thể

<400> 151
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 152
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 152

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 153
<211> 366
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 153
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tcctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 154
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 154

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 155
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 155
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagatacct 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 156
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>

<223> Kháng thể

<400> 156

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 157
<211> 366
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 157
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcggcaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatggtta cagaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cactgcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgtt 300
caagactacg gtgactacga ctactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 158
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 158

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 159
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 159
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcaggg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccccatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 160
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 160

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 Asn Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 161
<211> 366
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 161
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctttacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gaccacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
gccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 162
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 162

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

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

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

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

<210> 163
<211> 322
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 163
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaggtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctcagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttctctctca caatctccag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 164
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 164

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 Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Arg 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 Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 165
<211> 369
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 165
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatat attagtagta gtggtaataa catataccac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagagaga 300
tatagtggct acgacgaccc tgatggtttt gatatctggg gccaagggac aatggtcacc 360
gtctcttca 369

<210> 166
<211> 123
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 166

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Asn Ile Tyr His 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 Arg Glu Arg Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Pro Asp Gly Phe Asp Ile
100 105 110

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

<210> 167
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 167
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa gttggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatccacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccttca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc ccccgtgcag ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 168

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 Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Pro Pro Cys
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 169
<211> 366
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 169
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggttatt actactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gaccacctac 180
tacaatccgt ccttcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaaac tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
gattacgatt tttggagtgg tcactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 170
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>

<223> Kháng thể

<400> 170

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 171
<211> 321
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 171
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 172
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 172

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 173
<211> 365
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 173
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatggtca cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagacccc 300
catgactaca gtaactacga ggcttttgac ttctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctc 365

<210> 174
<211> 121
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 174

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Pro His Asp Tyr Ser Asn Tyr Glu Ala Phe Asp Phe Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 175
<211> 519
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 175
atgaggtccc ctgctcagct cctggggctc ctgctactct ggctccgagg tgccagatgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
agattcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 300
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccccatcac cttcggccaa 360
gggacacgac tggagattaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc 519

<210> 176
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 176

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 Asn Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 177
<211> 534
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 177
accatggact ggacctggag ggtccttttc ttggtggcag cagcaacagg tgcccactcc 60
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 120
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcggcaggcc 180
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatggtta cagaaactat 240
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cactgcctac 300
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgtt 360
caagactacg gtgactacga ctactttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 420
tcctcagctt ccaccaaggg cccatccgtc ttccccctgg tgccctgctc caggagcacc 480
tccgagagca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accg 534

<210> 178
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 178

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 179
<211> 504
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 179
cagctcctgg ggctcctgct actctggctc cgaggtgcca gatgtgacat ccagatgacc 60
cagtctccat cctccctgtc tgcatctgta ggagacagag tcaccatcac ttgccgggca 120
agtcagagca ttagcagtta tttaaattgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaac 180
ctcctgatct atgctgcatc cagtttgcaa agtggggtcc catcaagatt cagtggcagt 240
ggatctggga cagatttcac tctcaccatc agcagtctgc aacctgaaga ttttgcaact 300
tactactgtc aacagagtta cagtaccccc atcaccttcg gccaagggac acgactggag 360
attaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg 420
aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa 480
gtacagtgga aggtggataa cgcc 504

<210> 180
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 180

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 Asn Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 181
<211> 493
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>

<223> Kháng thể

<400> 181
catctgtggt tcttcctcct gctggtggca gctcccagat gggtcctgtc ccaggtgcag 60
ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcacaga ccctgtccct cacctgcact 120
gtctctggtg gctccatcaa cagtggtgat tactactgga gctggatccg ccagcaccca 180
gggaagggcc tggagtggat tgggtacatc tattacagtg ggagcaccta ctacaacccg 240
tccctcaaga gtcgagttac catatcagta gacacgtcta agaaccagtt ctccctgaag 300
ctgagctctg tgactgccgc ggacacggcc gtgtattact gtgcgagagc agattacgat 360
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcagcc 420
tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 480
acaacggccc tgg 493

<210> 182
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 182

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 183
<211> 518
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 183
atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgc 518

<210> 184
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 184

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 185
<211> 436
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 185
tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120
ggtggctcca tcagcagtgg tggttactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag 180
ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagatggcta tgatagtagt 360
ggttattacc acggctactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420
gcctccacca agggcc 436

<210> 186
<211> 125
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 186

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Gly Tyr Phe
100 105 110

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

<210> 187
<211> 521
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 187
caggtcttca tttctctgtt gctctggatc tctggtgcct acggggacat cgtgatgacc 60
cagtctccag actccctggc tgtgtctctg ggcgagaggg ccaccatcaa ctgcaagtcc 120
agccagagtg ttttatacag ctccaacaat aagaactact tagcttggta ccagcagaaa 180
ccaggacagc ctcctaagct gctcatttac tgggcatcta cccgggaatc cggggtccct 240
gaccgattca gtggcagcgg gtctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 300
gctgaagatg tggcagttta ttactgtcag caatattata gtactccgct cactttcggc 360
ggagggacca aggtggagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg c 521

<210> 188
<211> 113
<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 188

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

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 189
<211> 455
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 189
ctgtggttct tcctcctgct ggtggcagct cccagatggg tcctgtccca ggtgcagctg 60
caggagtcgg gcccaggact ggtgaagcct tcacagaccc tgtccctcac ctgcactgtc 120
tctggtggct ccatcagtag tggtgattac tactggagct ggatccgcca gcacccaggg 180
aagggcctgg agtggattgg gtacatctat tacagtggga gcacctacta caacccgtcc 240
ctcaagagtc gagttaccat atcagtagac acgtctaaga accagttctc cctgaagttg 300
agctctgtga ctgccgcgga cacggccgtg tattactgtg cgagagccga ttacgatttt 360
tggagtggtt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcctcc 420
accaagggcc catcggtctt ccccctggca ccctc 455

<210> 190
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 190

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 191
<211> 442
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 191
gtgcccgctc agcgcctggg gctcctgctg ctctggttcc caggtgccag gtgtgacatc 60
cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct gcatctgtag gagacagagt caccatcact 120
tgccgggcaa gtcagggcat tagaaatgat ttaggctggt atcagcagaa accagggaaa 180
gcccctaagc gcctgatcta tgctgcatcc agtttgcaaa gtggggtccc atcaaggttc 240
agcggcagtg gatctgggac agaattcact ctcacaatca gcagcctgca gcctgaagat 300
tttgcaactt attactgtct acagcataat aattacccgt ggacgttcgg ccaagggacc 360
aaggtggaaa tcaaacgaac tgtggctgca ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat 420
gagcagttga aatctggaac tg 442

<210> 192
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 192

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 193
<211> 427
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 193
tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120
ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag 180
ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360
agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
aagggcc 427

<210> 194
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 194

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

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

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

<210> 195
<211> 518
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 195
atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgc 518

<210> 196
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 196

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 197
<211> 428
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 197
tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120
ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag 180
ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360
aatggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
aagggccc 428

<210> 198
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 198

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 199
<211> 519
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 199
atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc 519

<210> 200
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 200

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 201
<211> 398
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>

<223> Kháng thể

<400> 201
ttggtggcag cagctacagg cacccacgcc caggtccagc tggtacagtc tggggctgag 60
gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc tcctgcaagg tttccggata caccctcact 120
gaattatcca tgtactgggt gcgacaggct cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt 180
tttgatcctg aagatggtga aacaatctac gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg 240
accgaggaca catctacaga cacagcctac atggagctga gcagcctgag atctgaggac 300
acggccgtgt attactgtgc aactgggtgg aactacgtct ttgactactg gggccaggga 360
accctggtca ccgtctcctc agcctccacc aagggccc 398

<210> 202
<211> 117
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 202

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp 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 Thr Gly Trp Asn Tyr Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 203
<211> 388
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 203
ggatccagtg gggatattgt gatgactcag tctccactct ccctgcccgt cacccctgga 60
gagccggcct ccatctcctg caggtccagt cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac 120
tatttggatt ggtacctgca gaagccaggg cagtctccac agctcctgat ctatttggat 180

tctcatcggg cctccggggt ccctgacagg ttcagtggca gtggatcagg cacagatttt 240
acactgaaaa tcagcagagt ggaggctgag gatgttgggg tttattactg catgcaagct 300
ctacaaactc cgctcacttt cggcggaggg accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct 360
gcaccatctg tcttcatctt cccgccat 388

<210> 204
<211> 112
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 204

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

<210> 205
<211> 446
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 205
tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120
ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag 180
ggcctggagt ggattgggta catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat ttctgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360
agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
aagggcccat cgagtcttcc ccctgg 446

<210> 206
<211> 122
<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 206

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95

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

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

<210> 207
<211> 519
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 207
atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacaaaa ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcag acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc 519

<210> 208
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 208

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

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

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Lys Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 209
<211> 564
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 209
accatgaaac atctgtggtt cttcctcctg ctggtggcag ctcccagatg ggtcctgtcc 60
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 120
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtgatt actactggag ctggatccgc 180
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 240
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 300
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcg 360
gattacgatt tttggagtgg ttattttgac tactggggcc agggaatcct ggtcaccgtc 420
tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccccctgg caccctcctc caagaacacc 480
tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540
gtgtcctgga actcaggcgc cctg 564

<210> 210
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 210

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 211
<211> 519
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 211
atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc 519

<210> 212
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 212

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 213
<211> 432
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 213
tggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120
ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag 180
ggcctggagt ggattggata catctattac agtgggagca cctactacaa ttcgtccctc 240
aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagcggatta cgatttttgg 360
agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
aagggcccat cg 432

<210> 214
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 214

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 215
<211> 372
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 215
ggtgccaggt gtgacatcca gatgacccag tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga 60
gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt cagggcatta gaaatgattt aggctggtat 120
cagcagaaac ctgggaaagc ccctaagcgc ctgatctatg ctgcatccag tttgcaaagt 180
ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct cacaatcagc 240
agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat tactgtctac agcacaatag ttacccgtgg 300
acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc 360
atcttcccgc ca 372

<210> 216
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 216

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 217
<211> 548
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 217
aggttcttcc ttctgctggt ggcagctccc agatgggtcc tgtcccaggt gcagctgcag 60
gagtcgggcc caggactggt gaagccttca cagaccctgt ccctcacctg cactgtctct 120
ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac tggagctgga tccgccagca cccagggaag 180
ggcctggagt ggattggata catctattac agtgggagca cctactacaa cccgtccctc 240
aagagtcgag ttaccatatc agtagacacg tctaagaacc agttctccct gaagctgagc 300
tctgtgactg ccgcggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagccgatta cgatttttgg 360
agtggttatt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540
ggcgccct 548

<210> 218
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 218

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 219
<211> 517
<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 219
atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacg 517

<210> 220
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 220

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 Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 221
<211> 446
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 221
ctgtggttct tccttctgct ggtggcagct cccagatggg tcctgtccca ggtgcagctg 60

caggagtcgg gcccaggact ggtgaagcct tcacagaccc tgtccctcac ctgcactgtc 120
tctggtggct ccatcagcag tggtgattac tactggagct ggatccgcca gcacccaggg 180
aagggcctgg agtggattgg gtacatctat tacagtggga gcacctacta caacccgtcc 240
ctcaagagtc gagttaccat gtcagtagac acgtctaaga accagttctc cctgaagctg 300
agctctgtga ctgccgcgga cacggccgtg tattactgtg cgagagccga ttacgatttt 360
tggagtggtc actttgactg ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcttcc 420
accaagggcc ccatccgtct tccccc 446

<210> 222
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 222

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Cys Trp
100 105 110

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

<210> 223
<211> 419
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 223
atgagggtcc ccgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gaatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag catcatagtt acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc 419

<210> 224
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 224

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 Gly Ile Arg Asp Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His His Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 225
<211> 504
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 225
tggctgagct gggttttcct cgttgctctt ttaagaggtg tccagtgtca ggtgcagctg 60
gtggagtctg ggggaggcgt ggtccagcct gggaggtccc tgagactctc ctgtgcagcg 120
tctggattca ccttcaatag ctatgacatg cactgggtcc gccaggctcc aggcaagggg 180
ctggagtggg tggcagttat atggtatgat ggaagtaata aatactatgc agactccgtg 240
aagggccgat tcaccatctc tagagacaat tccaagaaca cgctgtatct gcaaatgaac 300
agcctgagag ccgaggacac ggctgtgtat tactgtgcga gagaccgctt gtgtactaat 360
ggtgtatgct atgaagacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagctt ccaccaaggg cccatccgtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc 480
tccgagagca cagccgccct gggc 504

<210> 226
<211> 126
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 226

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

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Leu Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Glu Asp Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 227
<211> 504
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 227
atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggctctcagg tgccagatgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaaggtcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 240
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 300
gaagatgttg caacatatta ctgtcaacac tatgatactc tcccgctcac tttcggcgga 360
gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtgg 504

<210> 228
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 228

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 Val Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Thr Leu Pro Leu
85 90 95

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

<210> 229
<211> 472
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 229
ggactgtgca agaacatgaa acacctgtgg ttcttcctcc tgctggtggc agctcccaga 60
tgggtcctgt cccaggtgca gctgcaggag tcgggcccag gactggtgaa gcctttacag 120
accctgtccc tcacctgcac tgtctctggt ggctccatca gcagtggtga ttactactgg 180
agctggatcc gccagcaccc agggaagggc ctggagtgga ttgggtacat ctattacagt 240
gggaccacct actacaaccc gtccctcaag agtcgagtta ccatatcagt agacacgtct 300
aagaaccagt tcgccctgaa gctgaactct gtgactgccg cggacacggc cgtgtattac 360
tgtgcgagag ccgattacga tttttggagt ggttattttg actactgggg ccagggaacc 420
ctggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccatccg tcttcccccct gg 472

<210> 230
<211> 122
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 230

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

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

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

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

<210> 231
<211> 531
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 231
atgagggtcc ctgctcagct cctggggctc ctgctgctct ggttcccagg tgccaggtgt 60
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120
atcacttgcc gggcaggtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctcagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttctctctca caatctccag cctgcagcct 300
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 360
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc ttccaatcgg g 531

<210> 232
<211> 107
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 232

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 Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Arg 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 Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 233
<211> 26
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi

<220>
<221> phiên mã prim
<222> (1)..(26)

<400> 233
cgggatccat gtcctagcct aggggc 26

<210> 234
<211> 39
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi

<220>
<221> phiên mã prim
<222> (1)..(39)

<400> 234
gctctagatt aatgatgatg atgatgatgt tgtcctaaa 39

<210> 235
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-1 CDR-1-h

<400> 235

Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 236
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-1 CDR-2-h

<400> 236

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 237
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-1 CDR-3-h

<400> 237

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-1 CDR-1-l

<400> 238

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-1 CDR-2-l

<400> 239

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-1 CDR-3-l

<400> 240

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 241
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-1h

<400> 241

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 242
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-2h

<400> 242

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 243
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-3h

<400> 243

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 244
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-1l

<400> 244

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 245

<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-2l

<400> 245

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 246
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 2-CDR-3l

<400> 246

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 247
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-1-h

<400> 247

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 248
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-2h

<400> 248

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 249
<211> 15
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>

<223> U 1 - 3-CDR-3h

<400> 249

Asp Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 250
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-1l

<400> 250

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 251
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-2l

<400> 251

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 252
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 3-CDR-3l

<400> 252

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 253
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-1h

<400> 253

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 254
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-2h

<400> 254

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 255
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-3h

<400> 255

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 256
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-1l

<400> 256

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 257
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-2l

<400> 257

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 258
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 4-CDR-3l

<400> 258

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 259
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-1h

<400> 259

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 260
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-2h

<400> 260

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 261
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-3h

<400> 261

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 262
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-1l

<400> 262

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 263
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-2l

<400> 263

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 5-CDR-3l

<400> 264

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 265
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-6-CDR-1h

<400> 265

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 266
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-6-CDR-2h

<400> 266

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 267
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-6-CDR-3h

<400> 267

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 268
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-6-CDR-1l

<400> 268

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 269
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-6-CDR-2l

<400> 269

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 270
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-6-CDR-3l

<400> 270

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 271
<211> 12

<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-1h

<400> 271

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 272
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-2h

<400> 272

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 273
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-3h

<400> 273

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 274
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-1l

<400> 274

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 275
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-2l

<400> 275

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 276
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 7-CDR-3l

<400> 276

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 277
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-1h

<400> 277

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser Met Tyr
1 5 10

<210> 278
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-2h

<400> 278

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

Gly

<210> 279
<211> 8
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-3h

<400> 279

Gly Trp Asn Tyr Val Phe Asp Tyr
1 5

<210> 280
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-1l

<400> 280

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

<210> 281
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-2l

<400> 281

Leu Asp Ser His Arg Ala Ser
1 5

<210> 282
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 8-CDR-3l

<400> 282

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 283
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-1h

<400> 283

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 284

<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-2h

<400> 284

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 285
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-3h

<400> 285

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 286
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-1l

<400> 286

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 287
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 9-CDR-2l

<400> 287

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 288
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>

<223> U 1 - 9-CDR-3l

<400> 288

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 289
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-10-CDR-1h

<400> 289

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 290
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-10-CDR-2h

<400> 290

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 291
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-10-CDR-3h

<400> 291

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 292
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-10-CDR-1l

<400> 292

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 293
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-10-CDR-2l

<400> 293

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 294
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-10-CDR-3l

<400> 294

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 295
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 -11-CDR-1h

<400> 295

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 296
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 -11-CDR-2h

<400> 296

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 297
<211> 12
<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 -11-CDR-3h

<400> 297

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 -11-CDR-1l

<400> 298

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 299
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 -11-CDR-2l

<400> 299

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 -11-CDR-3l

<400> 300

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 301
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 12-CDR-1h

<400> 301

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 302
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 - 12-CDR-2h

<400> 302

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 303
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-12-CDR-3h

<400> 303

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 304
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-12-CDR-1l

<400> 304

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 305
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-12-CDR-2l

<400> 305

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 306
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-12-CDR-3l

<400> 306

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 307
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 -13-CDR-1h

<400> 307

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 308
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 -13-CDR-2h

<400> 308

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 309
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 -13-CDR-3h

<400> 309

Glu Asp Asp Gly Met Asp Val
1 5

<210> 310
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 -13-CDR-1l

<400> 310

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

<210> 311
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 -13-CDR-2l

<400> 311

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 312
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U 1 -13-CDR-3l

<400> 312

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 313
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-14-CDR-1h

<400> 313

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 314
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-14-CDR-2h

<400> 314

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 315
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-14-CDR-3h

<400> 315

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 316
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-14-CDR-1l

<400> 316

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 317
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-14-CDR-2l

<400> 317

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 318
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-14-CDR-3l

<400> 318

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 319
<211> 12

<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-15-CDR-1h

<400> 319

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 320
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-15-CDR-2h

<400> 320

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 321
<211> 14
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-15-CDR-3h

<400> 321

Asp Gly Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 322
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-15-CDR-1l

<400> 322

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

<210> 323
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-15-CDR-2l

<400> 323

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 324
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-15-CDR-3l

<400> 324

Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 325
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-16-CDR-1h

<400> 325

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 326
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-16-CDR-2h

<400> 326

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 327
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-16-CDR-3h

<400> 327

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 328
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-16-CDR-1l

<400> 328

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 329
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-16-CDR-2l

<400> 329

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 330
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-16-CDR-3l

<400> 330

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 331
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-17-CDR-1h

<400> 331

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 332
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-17-CDR-2h

<400> 332

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 333
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-17-CDR-3h

<400> 333

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 334
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-17-CDR-1l

<400> 334

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 335
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-17-CDR-2l

<400> 335

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 336
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-17-CDR-3l

<400> 336

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 337
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-18-CDR-1h

<400> 337

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 338
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-18-CDR-2h

<400> 338

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 339
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-18-CDR-3h

<400> 339

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 340
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-18-CDR-1l

<400> 340

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 341

<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-18-CDR-2l

<400> 341

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 342
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-18-CDR-3l

<400> 342

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 343
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-19-CDR-1h

<400> 343

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 344
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-19-CDR-2h

<400> 344

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 345
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>

<223> U1-19-CDR-3h

<400> 345

Gly Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 346
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-20-CDR-1h

<400> 346

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 347
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-20-CDR-2h

<400> 347

Tyr Ile Tyr Asp Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 348
<211> 19
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-20-CDR-3h

<400> 348

Asp Gln Gly Gln Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 349
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-20-CDR-1l

<400> 349

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

<210> 350
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-20-CDR-2l

<400> 350

Val Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 351
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-20-CDR-3l

<400> 351

Gln Gln Cys Asp Asn Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 352
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-21-CDR-1h

<400> 352

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 353
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-21-CDR-2h

<400> 353

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 354
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-21-CDR-3h

<400> 354

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 355
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-21-CDR-1l

<400> 355

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 356
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-21-CDR-2l

<400> 356

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 357
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-21-CDR-3l

<400> 357

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 358
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-22-CDR-1h

<400> 358

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 359
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-22-CDR-2h

<400> 359

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 360
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-22-CDR-3h

<400> 360

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 361
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-22-CDR-1l

<400> 361

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 362
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-22-CDR-2l

<400> 362

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn
1 5

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-22-CDR-3l

<400> 363

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 364
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-23-CDR-1h

<400> 364

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 365
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-23-CDR-2h

<400> 365

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 366
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-23-CDR-3h

<400> 366

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 367
<211> 11

<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-23-CDR-1l

<400> 367

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 368
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-23-CDR-2l

<400> 368

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 369
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-23-CDR-3l

<400> 369

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-24-CDR-1h

<400> 370

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 371
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-24-CDR-2h

<400> 371

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 372
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-24-CDR-3h

<400> 372

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 373
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-24-CDR-1l

<400> 373

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 374
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-24-CDR-2l

<400> 374

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 375
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-24-CDR-3l

<400> 375

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 376
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-25-CDR-1h

<400> 376

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 377
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-25-CDR-2h

<400> 377

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 378
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-25-CDR-3h

<400> 378

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 379
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-25-CDR-1l

<400> 379

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 380
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-25-CDR-2l

<400> 380

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn
1 5

<210> 381
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-25-CDR-3l

<400> 381

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 382
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-26-CDR-1h

<400> 382

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 383
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-26-CDR-2h

<400> 383

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 384
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-26-CDR-3h

<400> 384

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 385
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-26-CDR-1l

<400> 385

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 386
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-26-CDR-2l

<400> 386

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 387
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-26-CDR-3l

<400> 387

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 388
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-27-CDR-1h

<400> 388

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 389

<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-27-CDR-2h

<400> 389

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 390
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-27-CDR-3h

<400> 390

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 391
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-27-CDR-1l

<400> 391

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 392
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-27-CDR-2l

<400> 392

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 393
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>

<223> U1-27-CDR-3l

<400> 393

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 394
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-28-CDR-1h

<400> 394

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 395
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-28-CDR-2h

<400> 395

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 396
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-28-CDR-1l

<400> 396

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 397
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-28-CDR-1l

<400> 397

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 398
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-28-CDR-2l

<400> 398

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 399
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-28-CDR-3l

<400> 399

Leu Gln His Asn Gly Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 400
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-29-CDR-1h

<400> 400

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Asp Met His
1 5 10

<210> 401
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-29-CDR-2h

<400> 401

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 402
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-29-CDR-3h

<400> 402

Asp Arg Leu Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Glu Asp Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 403
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-29-CDR-1l

<400> 403

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

<210> 404
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-29-CDR-2l

<400> 404

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 405
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-29-CDR-3l

<400> 405

Gln His Tyr Asp Thr Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 406
<211> 12

<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-30-CDR-1h

<400> 406

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 407
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-30-CDR-2h

<400> 407

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 408
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-30-CDR-3h

<400> 408

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 409
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-30-CDR-1l

<400> 409

Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 410
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-30-CDR-2l

<400> 410

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 411
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-30-CDR-3l

<400> 411

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 412
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-31-CDR-1h

<400> 412

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 413
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-31-CDR-2h

<400> 413

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 414
<211> 13
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-31-CDR-3h

<400> 414

Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 415
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-31-CDR-1l

<400> 415

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

<210> 416
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-31-CDR-2l

<400> 416

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 417
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-31-CDR-3l

<400> 417

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 418
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-32-CDR-1h

<400> 418

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 419

<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-32-CDR-2h

<400> 419

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 420
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-32-CDR-3h

<400> 420

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 421
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-32-CDR-1l

<400> 421

Arg Ala Gly Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 422
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-32-CDR-2l

<400> 422

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 423
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>

<223> U1-32-CDR-3l

<400> 423

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 424
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-33-CDR-1h

<400> 424

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 425
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-33-CDR-2h

<400> 425

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 426
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-33-CDR-3h

<400> 426

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Cys
1 5 10

<210> 427
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-33-CDR-1l

<400> 427

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asp Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 428
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-33-CDR-2l

<400> 428

Ala Glu Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 429
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-33-CDR-3l

<400> 429

Leu Gln His His Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 430
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-34-CDR-1h

<400> 430

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 431
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-34-CDR-2h

<400> 431

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Arg Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 432
<211> 13
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-34-CDR-3h

<400> 432

Asp Val Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 433
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-34-CDR-1l

<400> 433

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

<210> 434
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-34-CDR-2l

<400> 434

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 435
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-34-CDR-3l

<400> 435

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 436
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-35-CDR-1h

<400> 436

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5 10

<210> 437
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-35-CDR-2h

<400> 437

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Asn Ile Tyr His Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 438
<211> 14
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-35-CDR-3h

<400> 438

Glu Arg Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Pro Asp Gly Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 439
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-35-CDR-1l

<400> 439

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

<210> 440
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-35-CDR-2l

<400> 440

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 441
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-35-CDR-3l

<400> 441

Gln Gln Tyr Asp Asn Pro Pro Cys Ser
1 5

<210> 442
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-36-CDR-1h

<400> 442

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 443
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-36-CDR-2h

<400> 443

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

<210> 444
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-36-CDR-3h

<400> 444

Ala Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 445
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-36-CDR-1l

<400> 445

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 446
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-36-CDR-2l

<400> 446

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 447
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-36-CDR-3l

<400> 447

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 448
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-37-CDR-1h

<400> 448

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 449
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-37-CDR-2h

<400> 449

Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 450
<211> 13
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-37-CDR-3h

<400> 450

Asp Pro His Asp Tyr Ser Asn Tyr Glu Ala Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 451
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-37-CDR-1l

<400> 451

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

<210> 452
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-37-CDR-2l

<400> 452

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 453
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>

<223> U1-37-CDR-3l

<400> 453

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 454
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-38-CDR-1h

<400> 454

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly Val Gly
1 5 10

<210> 455
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-38-CDR-2h

<400> 455

Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 456
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-38-CDR-3h

<400> 456

Arg Asp Glu Val Arg Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 457
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-38-CDR-1l

<400> 457

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Tyr Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 458
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-38-CDR-2l

<400> 458

Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser
1 5

<210> 459
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-38-CDR-3l

<400> 459

Met Gln Gly Ala His Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 460
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-39-CDR-1h

<400> 460

Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser
1 5 10

<210> 461
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-39-CDR-2h

<400> 461

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

<210> 462
<211> 6
<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-39-CDR-3h

<400> 462

Gly Gln Trp Leu Asp Val
1 5

<210> 463
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-39-CDR-1l

<400> 463

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

<210> 464
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-39-CDR-2l

<400> 464

Leu Gly Phe His Arg Ala Ser
1 5

<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-39-CDR-3l

<400> 465

Arg Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 466
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-40-CDR-1h

<400> 466

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 467
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-40-CDR-2h

<400> 467

Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 468
<211> 15
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-40-CDR-3h

<400> 468

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 469
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-40-CDR-1l

<400> 469

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

<210> 470
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-40-CDR-2l

<400> 470

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 471
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-40-CDR-3l

<400> 471

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 472
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-41-CDR-1h

<400> 472

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 473
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-41-CDR-2h

<400> 473

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 474
<211> 15
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-41-CDR-3h

<400> 474

Asp Arg Glu Leu Glu Gly Tyr Ser Asn Tyr Tyr Gly Val Asp Val
1 5 10 15

<210> 475
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-41-CDR-1l

<400> 475

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

<210> 476
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-41-CDR-2l

<400> 476

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 477
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-41-CDR-3l

<400> 477

Gln Gln Asn Asn Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 478
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-42-CDR-1h

<400> 478

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 479
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-42-CDR-2h

<400> 479

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

Gly

<210> 480
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-42-CDR-3h

<400> 480

His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 481
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-42-CDR-1l

<400> 481

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

<210> 482
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-42-CDR-2l

<400> 482

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 483
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-42-CDR-3l

<400> 483

Gln Gln Ser Asn Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 484
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-43-CDR-1h

<400> 484

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 485
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-43-CDR-2h

<400> 485

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 486
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-43-CDR-3h

<400> 486

Asp Arg Glu Arg Glu Trp Asp Asp Tyr Gly Asp Pro Gln Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 487
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-43-CDR-1l

<400> 487

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

<210> 488

<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-43-CDR-2l

<400> 488

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 489
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-43-CDR-3l

<400> 489

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 490
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-44-CDR-1h

<400> 490

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 491
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-44-CDR-2h

<400> 491

Ile Ile Trp Pro Gly Asp Ser Asp Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 492
<211> 9
<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-44-CDR-3h

<400> 492

His Glu Asn Tyr Gly Asp Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 493
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-44-CDR-1l

<400> 493

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

<210> 494
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-44-CDR-2l

<400> 494

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 495
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-44-CDR-3l

<400> 495

Gln Gln Ser Ile Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-45-CDR-1h

<400> 496

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn
1 5 10

<210> 497
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-45-CDR-2h

<400> 497

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 498
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-45-CDR-3h

<400> 498

Phe Gly Asp Leu Pro Tyr Asp Tyr Ser Tyr Tyr Glu Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 499
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-45-CDR-1l

<400> 499

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

<210> 500
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-45-CDR-2l

<400> 500

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 501
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-45-CDR-3l

<400> 501

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 502
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-46-CDR-1h

<400> 502

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 503
<211> 18
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-46-CDR-2h

<400> 503

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 504
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-46-CDR-3h

<400> 504

Asp Leu Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 505
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-47-CDR-1h

<400> 505

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 506
<211> 18
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-47-CDR-2h

<400> 506

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 507
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-47-CDR-3h

<400> 507

Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 508
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-47-CDR-1l

<400> 508

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 509
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-47-CDR-2l

<400> 509

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 510
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-47-CDR-3l

<400> 510

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 511
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-48-CDR-1h

<400> 511

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 512
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-48-CDR-2h

<400> 512

His Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 513
<211> 16
<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-48-CDR-3h

<400> 513

Glu Ala Ile Phe Gly Val Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 514
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-49-CDR-1h

<400> 514

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 515
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-49-CDR-2h

<400> 515

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

Gly

<210> 516
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-49-CDR-3h

<400> 516

Gly Gly Arg Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 517
<211> 16

<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-49-CDR-1l

<400> 517

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Leu Ser Asp Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 518
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-49-CDR-2l

<400> 518

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 519
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-49-CDR-3l

<400> 519

Met Gln Ser Met Gln Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 520
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-50-CDR-1h

<400> 520

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 521
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-50-CDR-2h

<400> 521

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 522
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-50-CDR-3h

<400> 522

Gly Gly Asp Ser Asn Tyr Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 523
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-50-CDR-1l

<400> 523

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

<210> 524
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-50-CDR-2l

<400> 524

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 525
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-50-CDR-3l

<400> 525

Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 526
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-51-CDR-1h

<400> 526

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 527
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-51-CDR-2h

<400> 527

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 528
<211> 19
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-51-CDR-3h

<400> 528

Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Ala
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 529
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-51-CDR-1l

<400> 529

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 530
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-51-CDR-2l

<400> 530

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 531
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-51-CDR-3l

<400> 531

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 532
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-52-CDR-1h

<400> 532

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 533
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-52-CDR-2h

<400> 533

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 534
<211> 15
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-52-CDR-3h

<400> 534

Gly Gly Thr Gly Thr Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 535
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-52-CDR-1l

<400> 535

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 536
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-52-CDR-2l

<400> 536

Gly Ala Ser Ser Trp Ala Thr
1 5

<210> 537
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-52-CDR-3l

<400> 537

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 538
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-53-CDR-1h

<400> 538

Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 539
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-53-CDR-2h

<400> 539

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

Gly

<210> 540
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-53-CDR-3h

<400> 540

Asp Arg Gly Asp Phe Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 541
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-53-CDR-1l

<400> 541

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 542
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-53-CDR-2l

<400> 542

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 543
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-53-CDR-3l

<400> 543

Gln Gln Cys Glu Asn Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 544
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-55.1-CDR-1h

<400> 544

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 545
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-55.1-CDR-2h

<400> 545

Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 546
<211> 15
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-55.1-CDR-3h

<400> 546

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 547
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-55-CDR-1l

<400> 547

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

<210> 548
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-55-CDR-2l

<400> 548

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 549
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-55-CDR-3l

<400> 549

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 550
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-57.1-CDR-1l

<400> 550

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

<210> 551
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-57.1-CDR-2l

<400> 551

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 552
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-57.1-CDR-3l

<400> 552

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 553
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-57_CDR-1h

<400> 553

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 554
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-57_CDR-2h

<400> 554

Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 555
<211> 15
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-57_CDR-3h

<400> 555

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 556
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-58-CDR-1h

<400> 556

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 557
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-58-CDR-2h

<400> 557

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 558
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-58-CDR-3h

<400> 558

Ala Ala Arg Leu Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 559
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-58-CDR-1l

<400> 559

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 560
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-58-CDR-2l

<400> 560

Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser
1 5

<210> 561
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-58-CDR-3l

<400> 561

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 562
<211> 10
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-59-CDR-1h

<400> 562

Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 563
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-59-CDR-2h

<400> 563

Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 564
<211> 9
<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-59-CDR-3h

<400> 564

Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 565
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-59-CDR-1l

<400> 565

Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 566
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-59-CDR-2l

<400> 566

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 567
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-59-CDR-3l

<400> 567

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 568
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-61.1-CDR-1h

<400> 568

Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 569
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-61.1-CDR-2h

<400> 569

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 570
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-61.1-CDR-3h

<400> 570

Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 571
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-61.1-CDR-1l

<400> 571

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

<210> 572
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-61.1-CDR-2l

<400> 572

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly
1 5

<210> 573
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-61.1-CDR-3l

<400> 573

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 574
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-61-CDR-1h

<400> 574

Gly Val Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 575
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-61-CDR-2h

<400> 575

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 576
<211> 16
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-61-CDR-3h

<400> 576

Asp Ser Glu Ser Glu Tyr Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 577
<211> 10

<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-62-CDR-1h

<400> 577

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 578
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-62-CDR-2h

<400> 578

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

Gly

<210> 579
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-62-CDR-3h

<400> 579

Gln Met Ala Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 580
<211> 12
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-62-CDR-1l

<400> 580

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

<210> 581
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-62-CDR-2l

<400> 581

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 582
<211> 9
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> U1-62-CDR-3l

<400> 582

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Ser
1 5

<210> 583
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 583

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 584
<211> 220
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Kháng thể

<400> 584

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

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

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

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

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

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

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

[Fig. 1]

Trình tự axit amin đầy đủ chiều dài của chuỗi nặng của kháng thể kháng HER3 của người U1-59 (SEQ ID NO: 583)

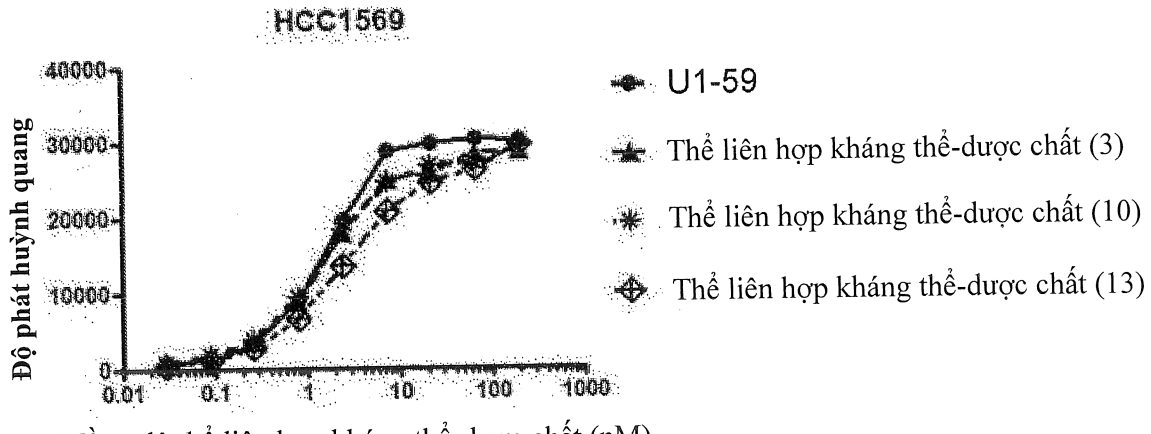
Q V Q L Q Q W G A G L L K P S E T L S L T C A V Y G G S F S G Y Y W S W
I R Q P P G K G L E W I G E I N H S G S T N Y N P S L K S R V T I S V E
T S K N Q F S L K L S S V T A A D T A V Y Y C A R D K W T W Y F D L W G
R G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C
L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y
S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E
P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M
I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K
T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S
N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K
N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P
V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L
H N H Y T Q K S L S L S P G K

[Fig. 2]

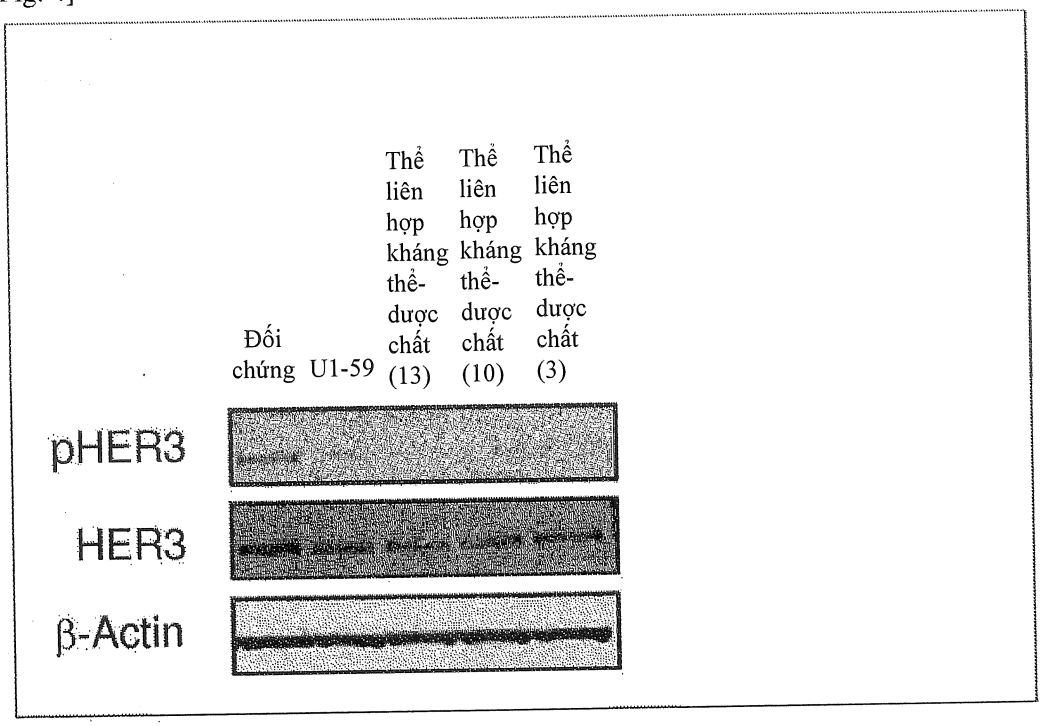
Trình tự axit amin đầy đủ chiều dài của chuỗi nhẹ của kháng thể kháng HER3 của người U1-59 (SEQ ID NO: 584)

D I E M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C R S S Q S V L Y S S S N R
N Y L A W Y Q Q N P G Q P P K L L I Y W A S T R E S G V P D R F S G S G
S G T D F T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q Y Y S T P R T F G Q G T
K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N
F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S
L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N
R G E C

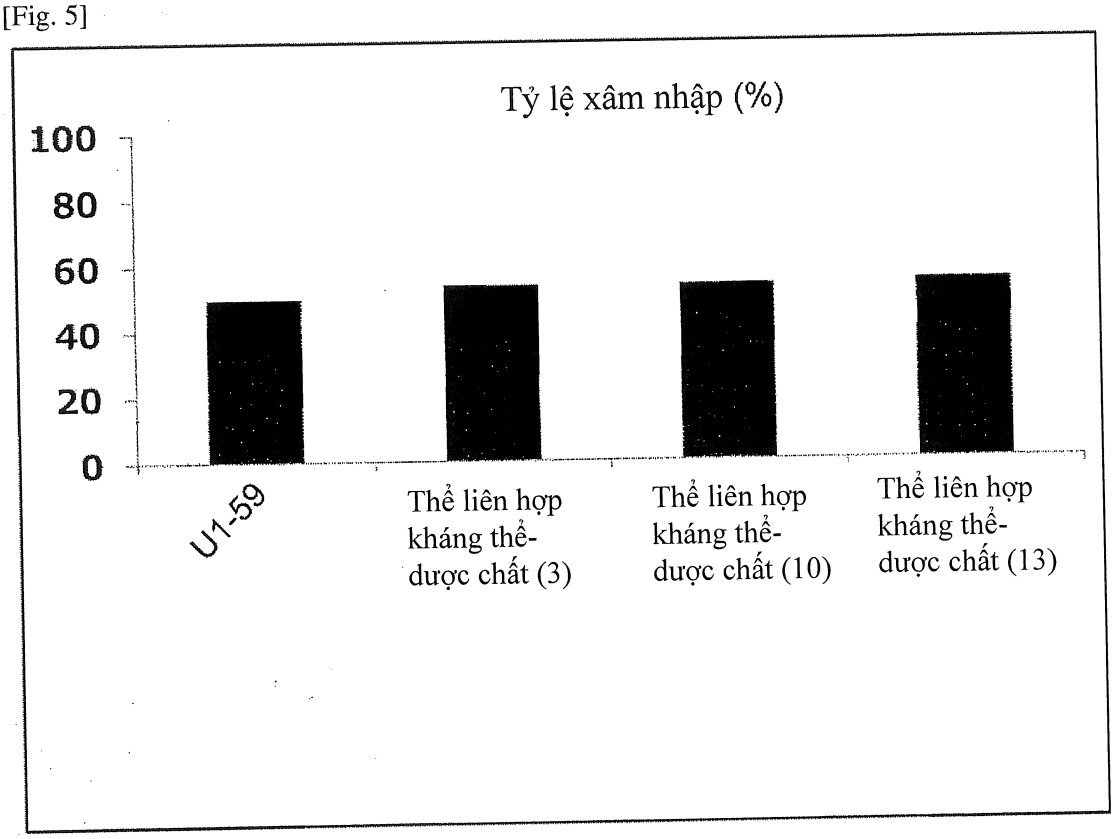
[Fig. 3]



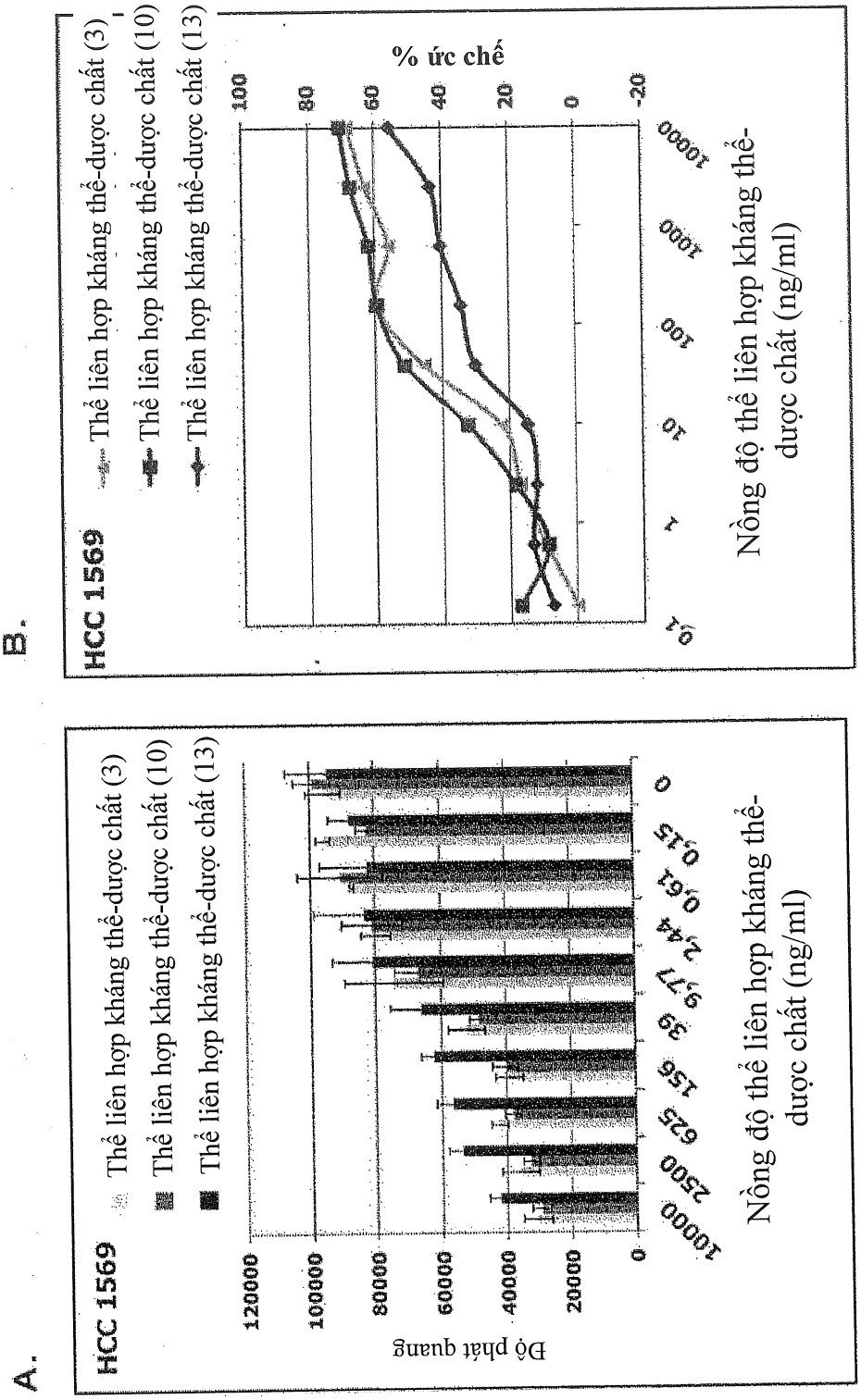
[Fig. 4]


Đối chứng
U1-59
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)
pHER3
HER3
β-Actin

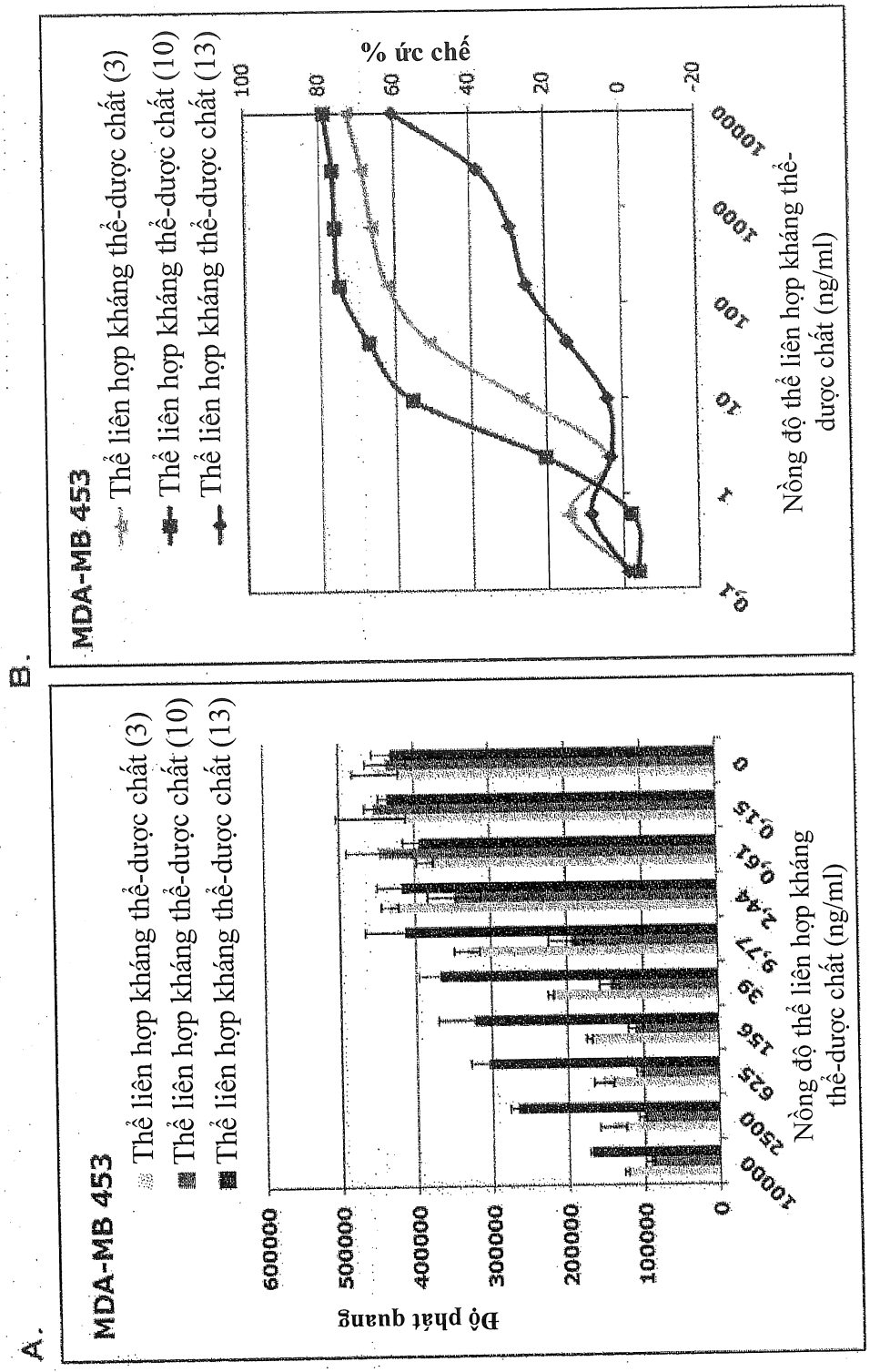
[Fig. 5]


Tỷ lệ xâm nhập (%)
100
80
60
40
20
0
U1-59
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)

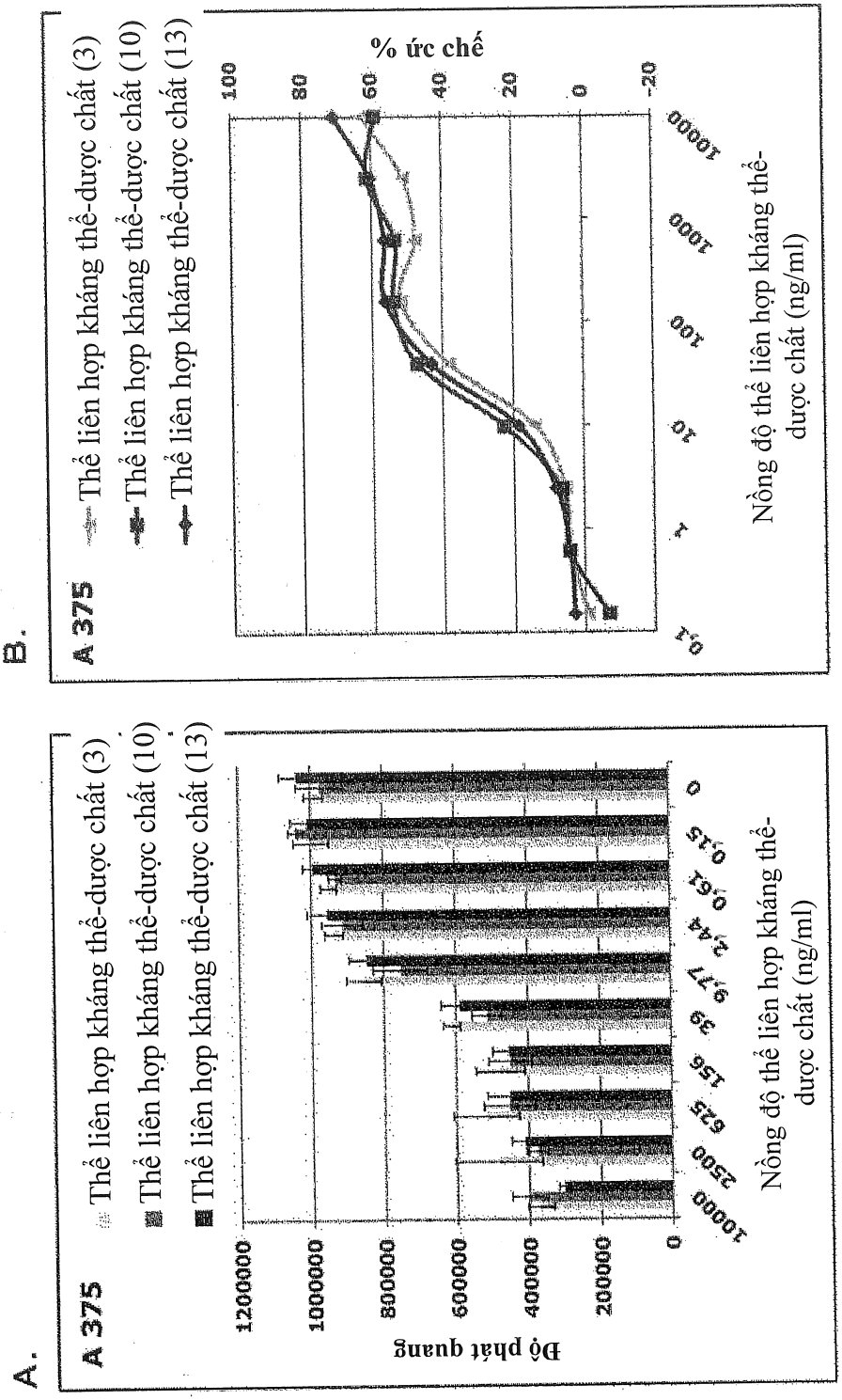
[Fig. 6]


A.
HCC 1569
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)
Độ phát quang
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
10000
2500
625
156
39
9,77
2,44
0,61
0,15
0
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)
B.
HCC 1569
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)
% ức chế
100
80
60
40
20
0
-20
10000
1000
100
10
1
0,1
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)

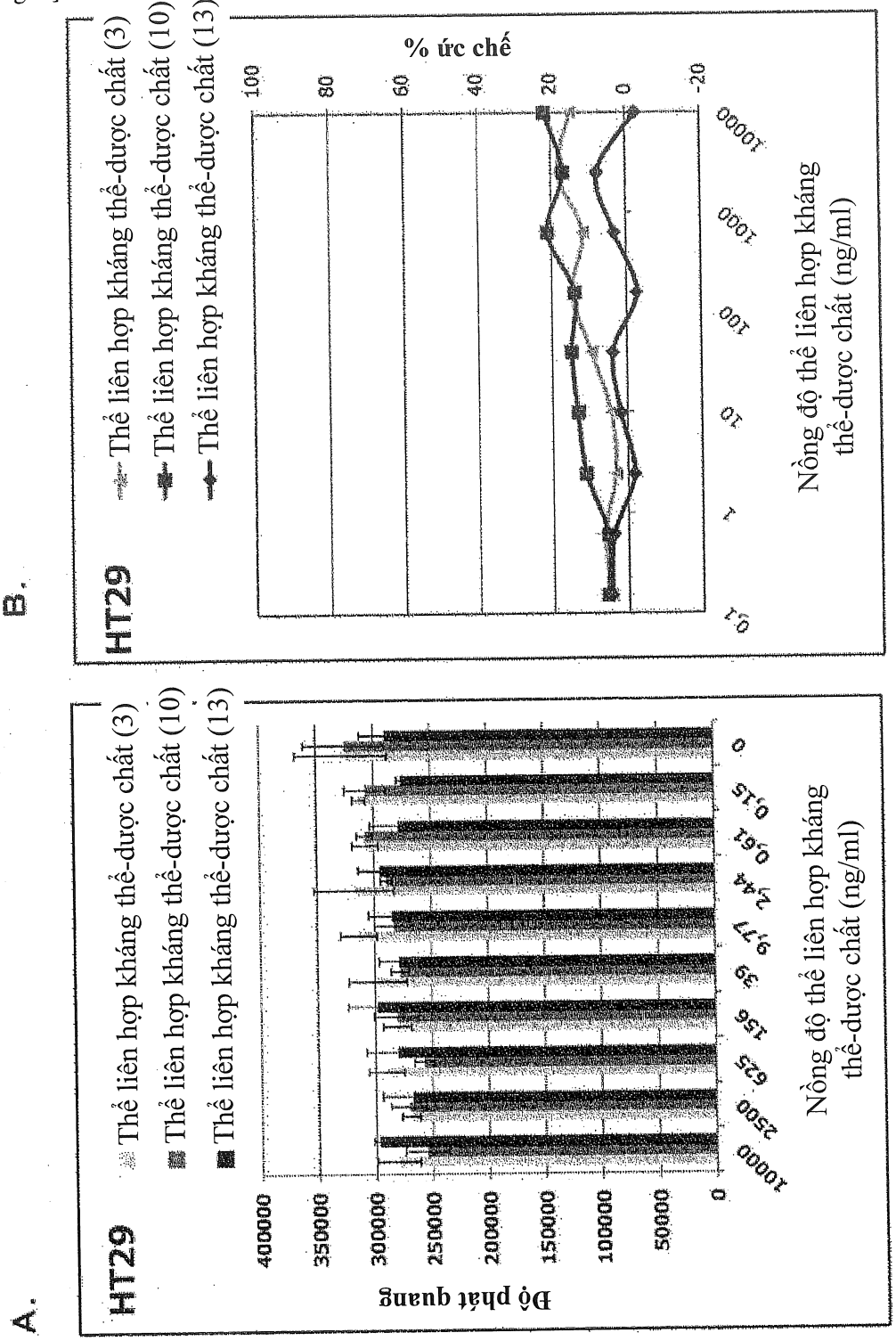
[Fig. 7]


A.
MDA-MB 453
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)
Độ phát quang
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
10000
2500
625
156
39
9,77
2,44
0,61
0,15
0
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)
B.
MDA-MB 453
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)
% ức chế
100
80
60
40
20
0
-20
10000
1000
100
10
1
0,1
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)

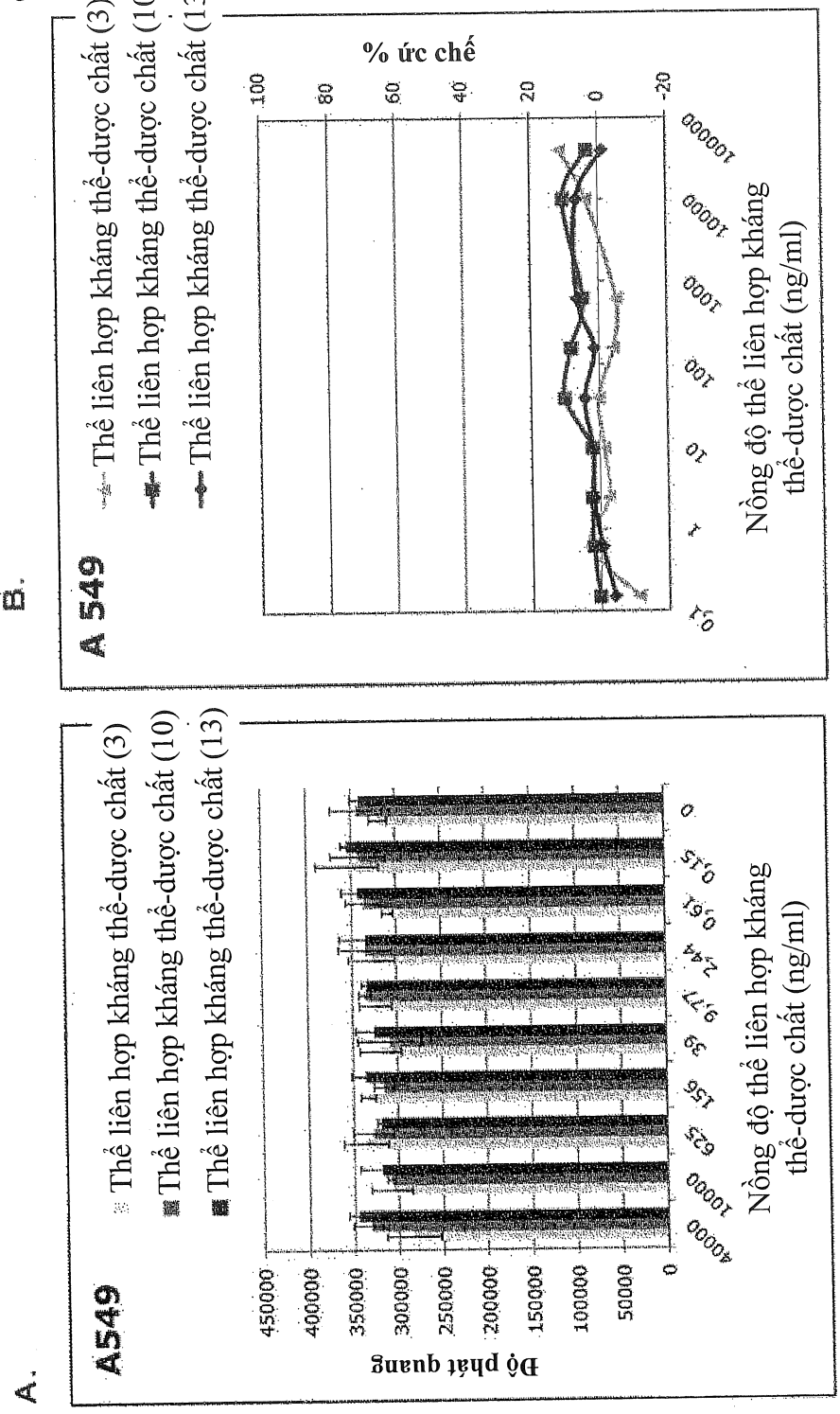
[Fig. 8]


A.
A 375
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)
Độ phát quang
1200000
1000000
800000
600000
400000
200000
0
10000
2500
625
156
39
9,77
2,44
0,61
0,15
0
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)
B.
A 375
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)
% ức chế
100
80
60
40
20
0
-20
10000
1000
100
10
1
0,1
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)

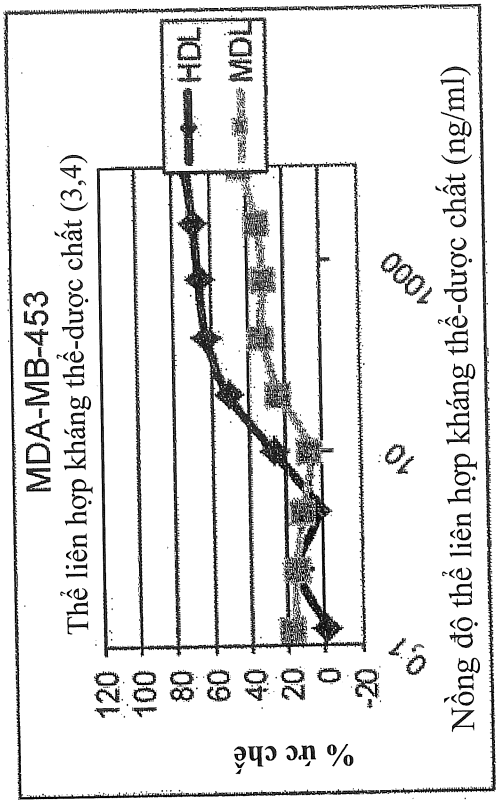
[Fig. 9]

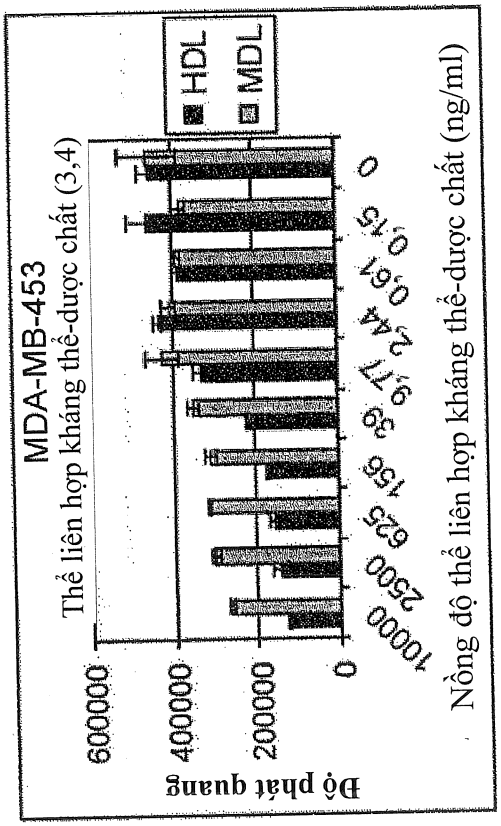

A.
HT29
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)
Độ phát quang
400000
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
10000
2500
625
156
39
9,77
2,44
0,61
0,15
0
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)
B.
HT29
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)
% ức chế
100
80
60
40
20
0
-20
10000
1000
100
10
1
0,1
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)

[Fig. 10]

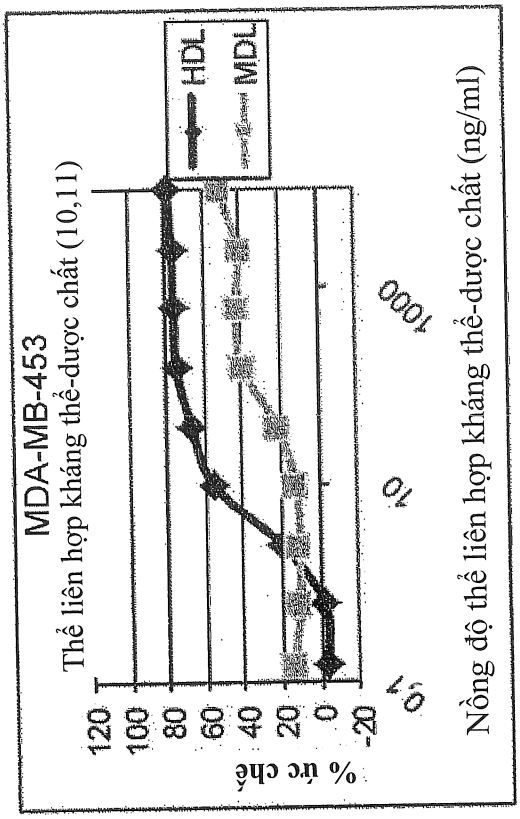

A.
A549
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)
Độ phát quang
450000
400000
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
400000
100000
625
156
39
9,77
2,44
0,61
0,15
0
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)
B.
A 549
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10)
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)
% ức chế
100
80
60
40
20
0
-20
100000
10000
1000
100
10
1
0,1
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)

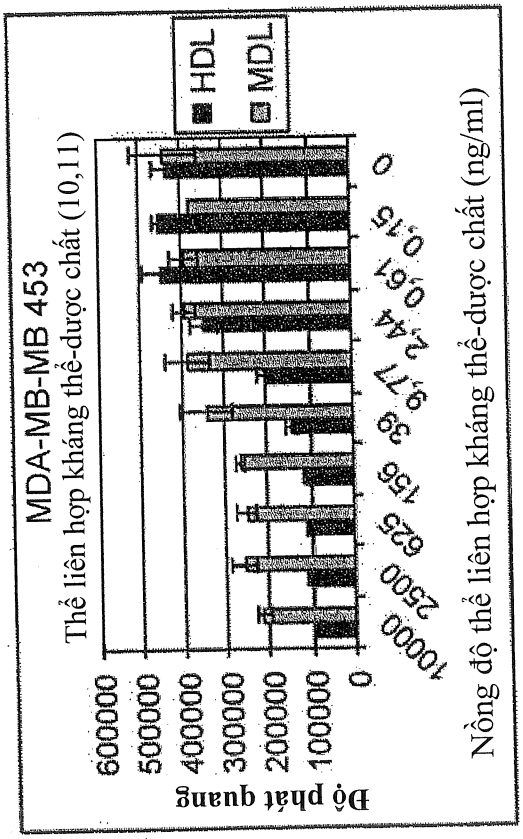
[Fig. 11]


MDA-MB-453
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3,4)
% ức chế
120
100
80
60
40
20
0
-20
0,1
10
1000
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)
HDL
MDL

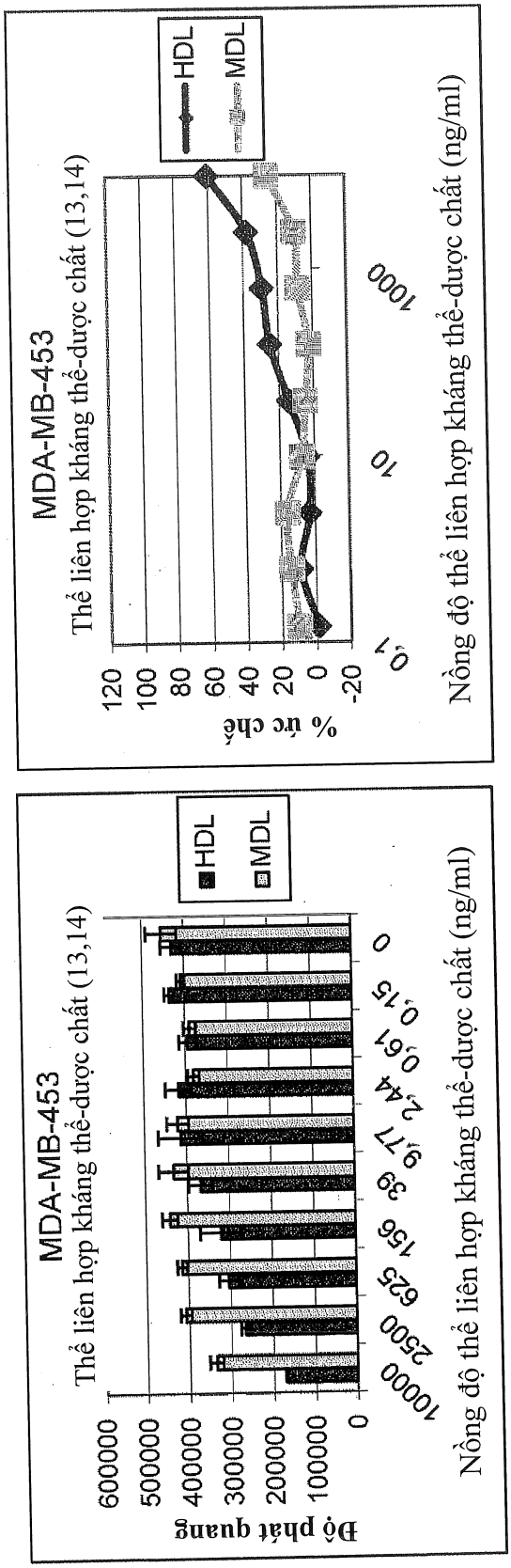

MDA-MB-453
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3,4)
Độ phát quang
600000
400000
200000
0
10000
2500
625
156
39
9,77
2,44
0,61
0,15
0
HDL
MDL
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)

[Fig. 12]

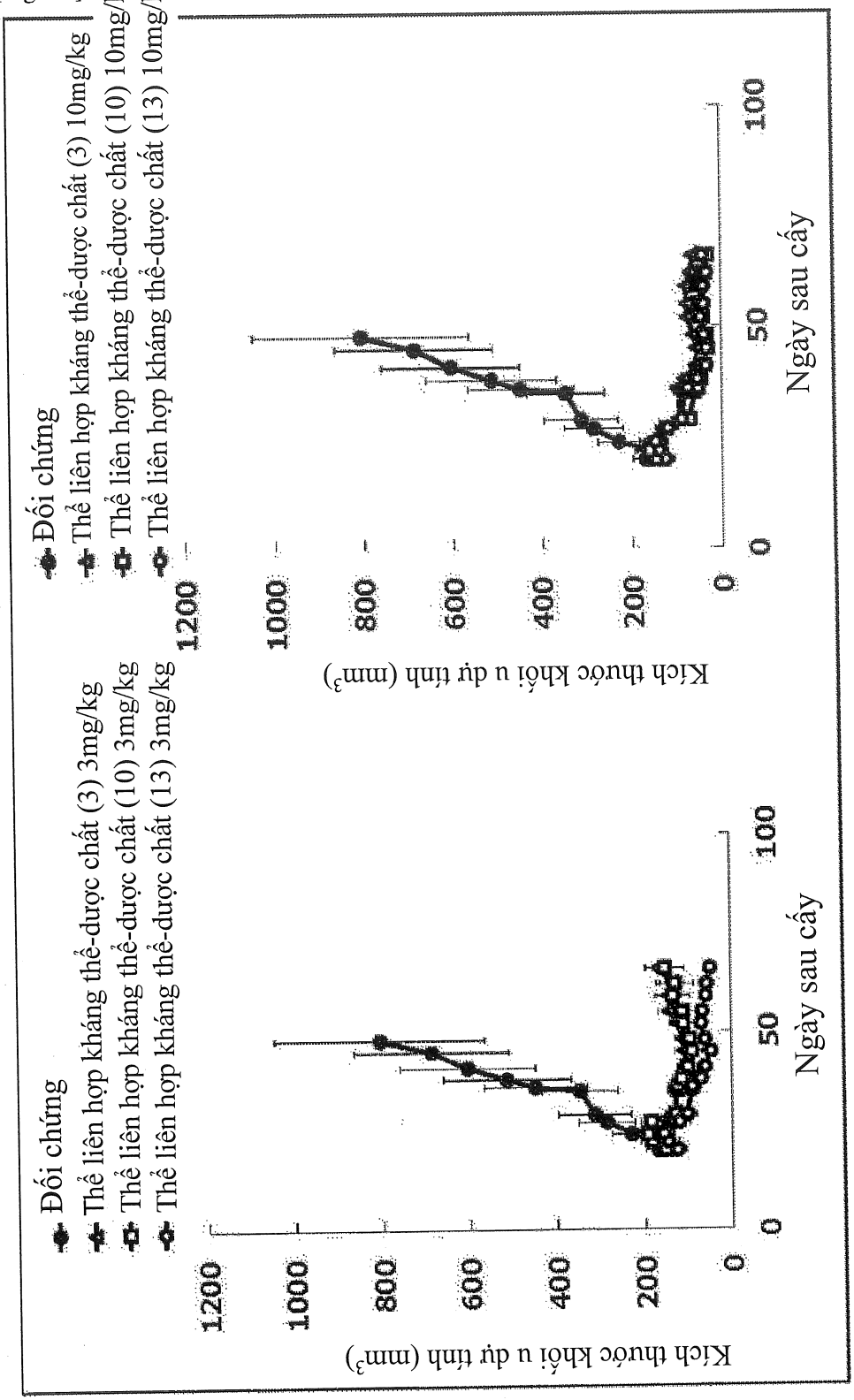

MDA-MB-453
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10,11)
% ức chế
120
100
80
60
40
20
0
-20
0,1
10
1000
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)
HDL
MDL


MDA-MB-MB 453
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10,11)
Độ phát quang
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
10000
2500
625
156
39
9,77
2,44
0,61
0,15
0
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)
HDL
MDL

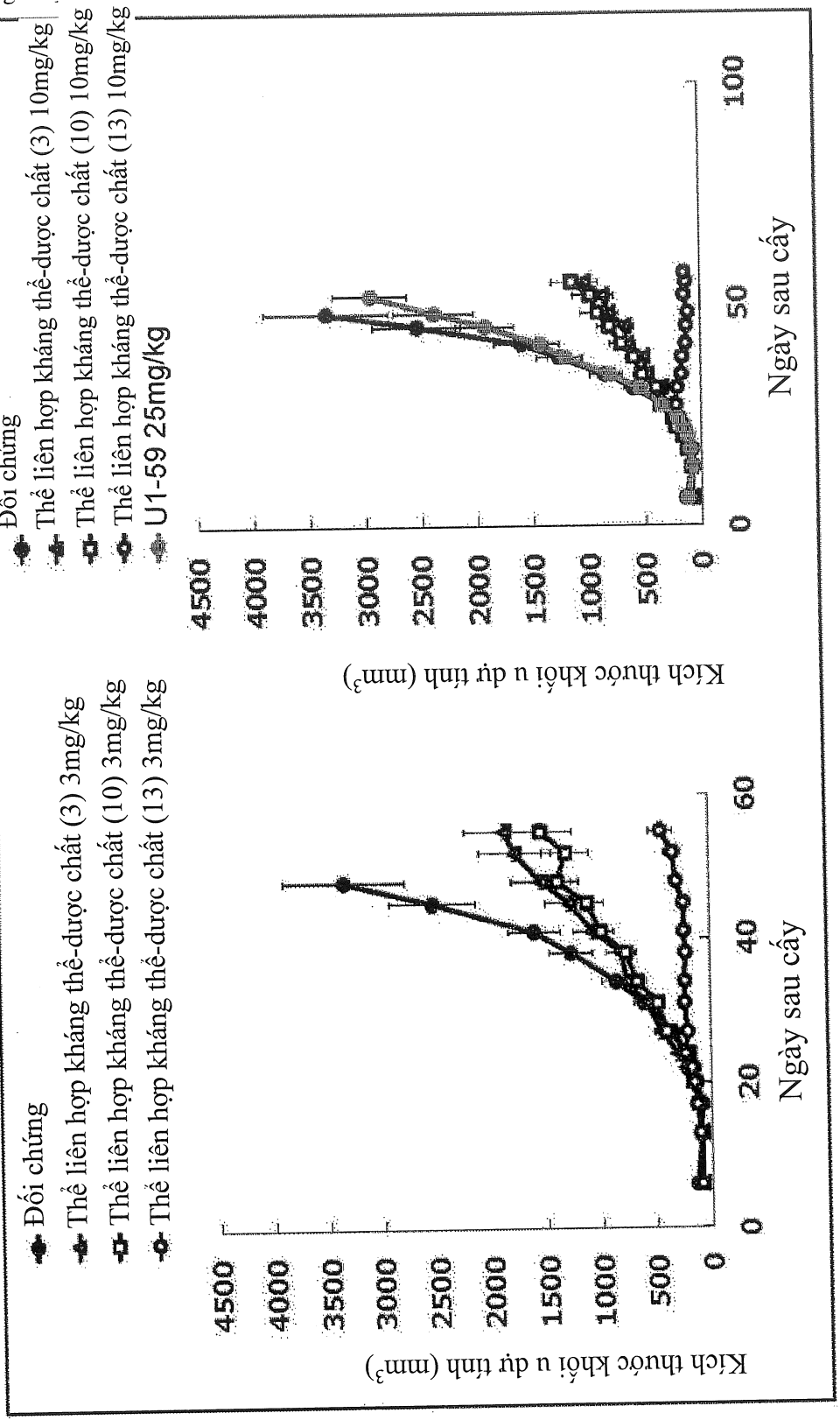
[Fig. 13]


MDA-MB-453
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13,14)
Độ phát quang
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
HDL
MDL
10000
2500
625
156
39
9,77
2,44
0,61
0,15
0
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)
MDA-MB-453
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13,14)
% ức chế
120
100
80
60
40
20
0
-20
HDL
MDL
0,1
10
1000
Nồng độ thể liên hợp kháng thể-dược chất (ng/ml)

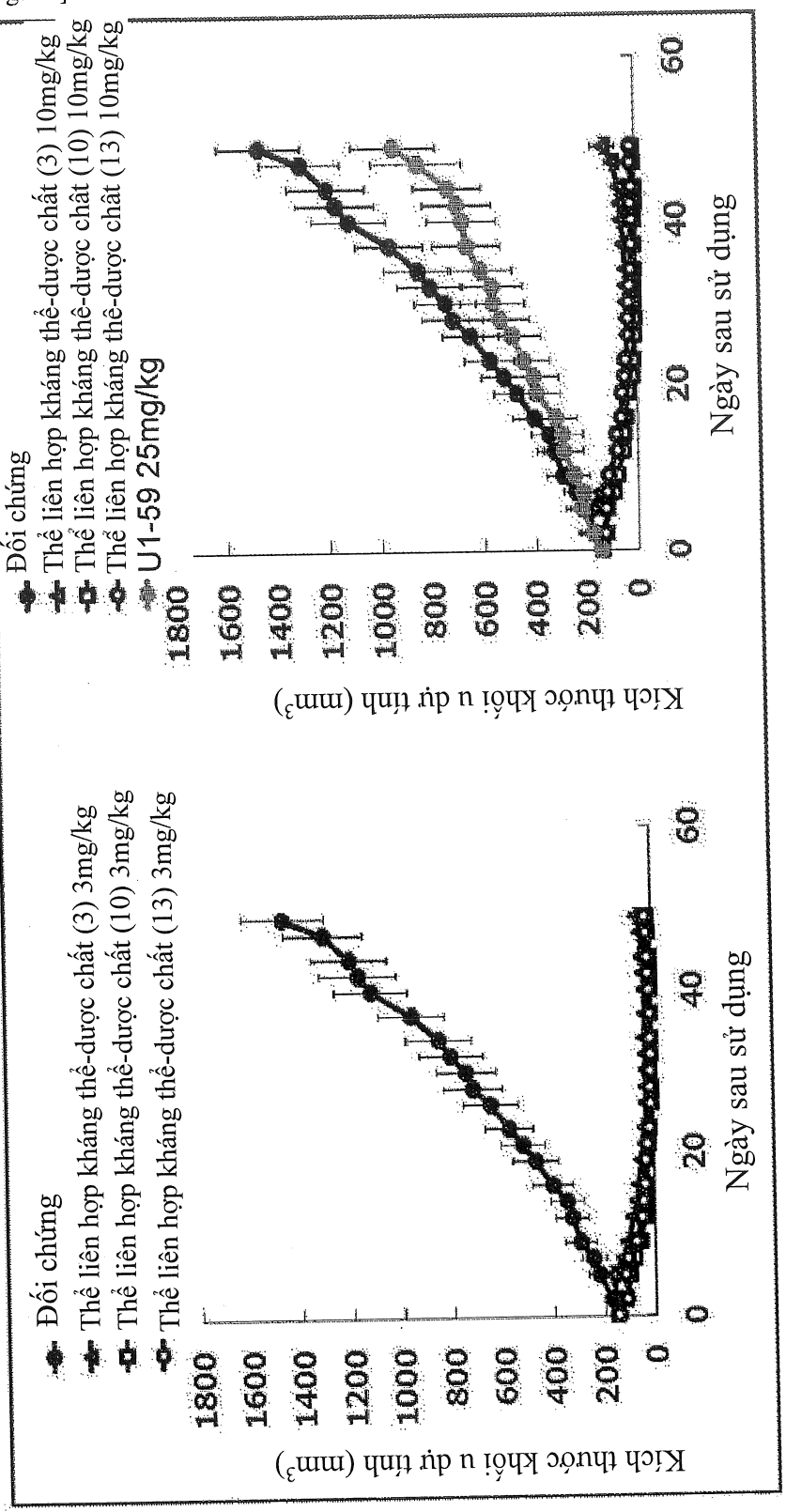
[Fig. 14]


Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) 3mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) 3mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) 3mg/kg
Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) 10mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) 10mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) 10mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
Ngày sau cấy
0
50
100
200
400
600
800
1000
1200

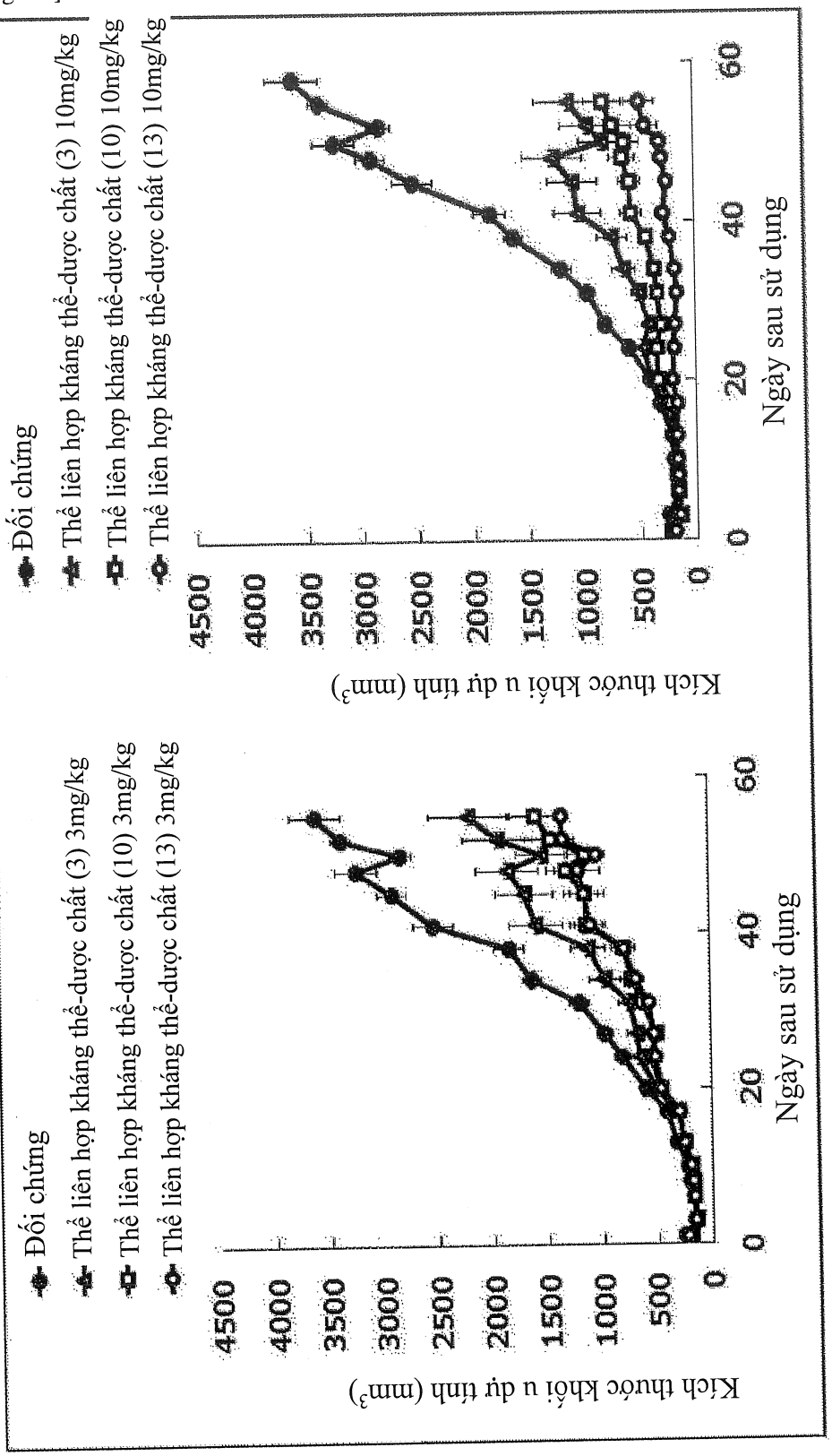
[Fig. 15]


Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) 3mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) 3mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) 3mg/kg
Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) 10mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) 10mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) 10mg/kg
U1-59 25mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm³)
Ngày sau cấy
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000
4500
0
20
40
60
50
100

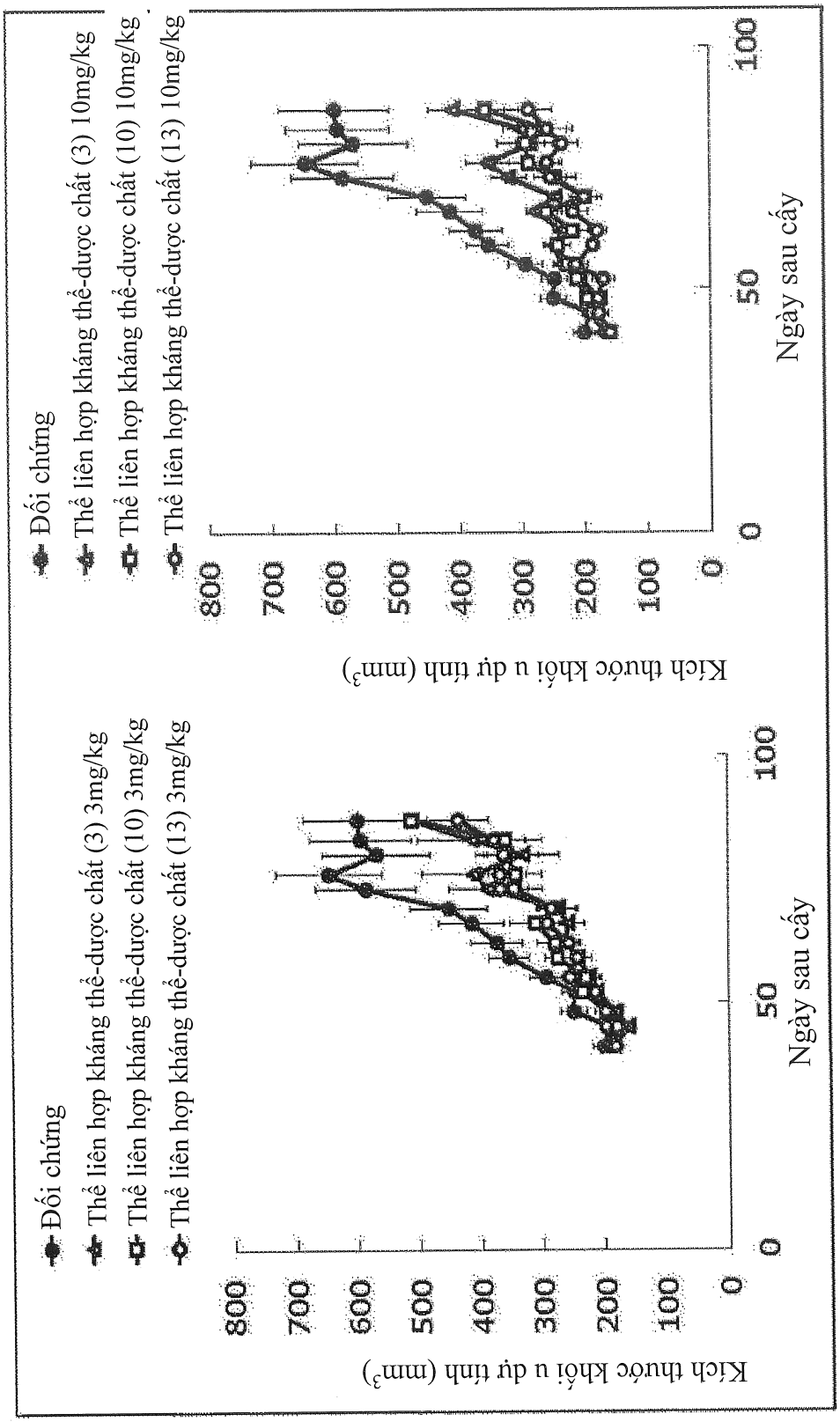
[Fig. 16]


Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) 3mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) 3mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) 3mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm³)
Ngày sau sử dụng
Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) 10mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) 10mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) 10mg/kg
U1-59 25mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm³)
Ngày sau sử dụng

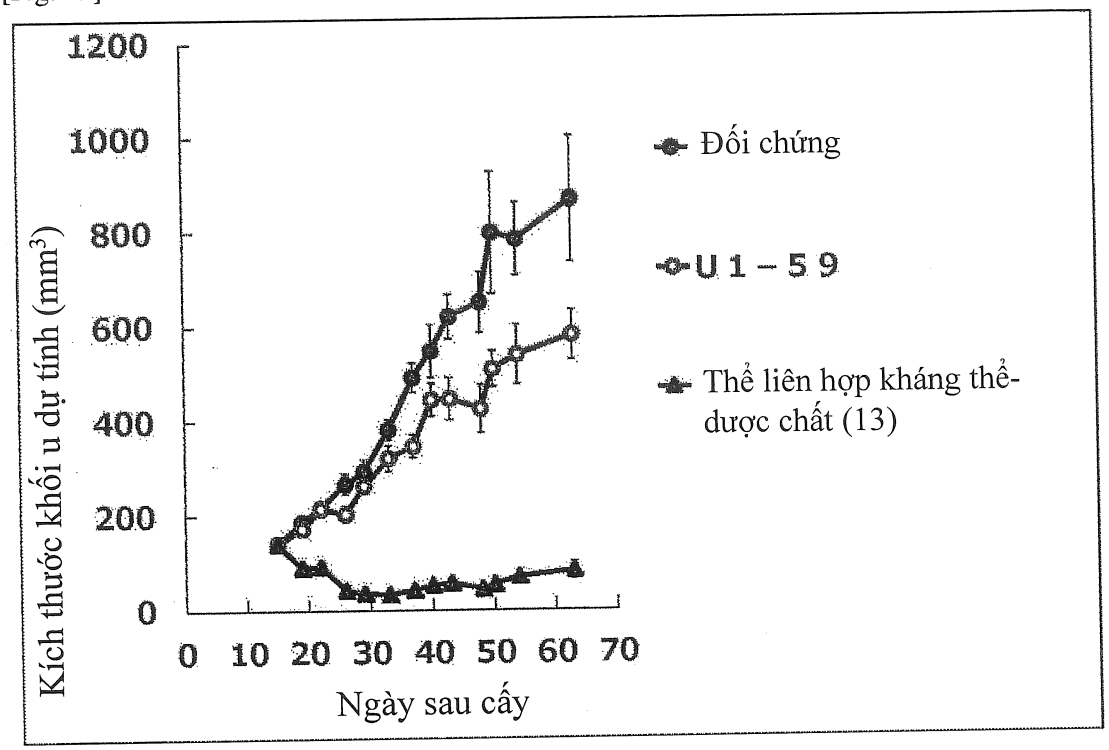
[Fig. 17]


Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) 3mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) 3mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) 3mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm³)
Ngày sau sử dụng
Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) 10mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) 10mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) 10mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm³)
Ngày sau sử dụng

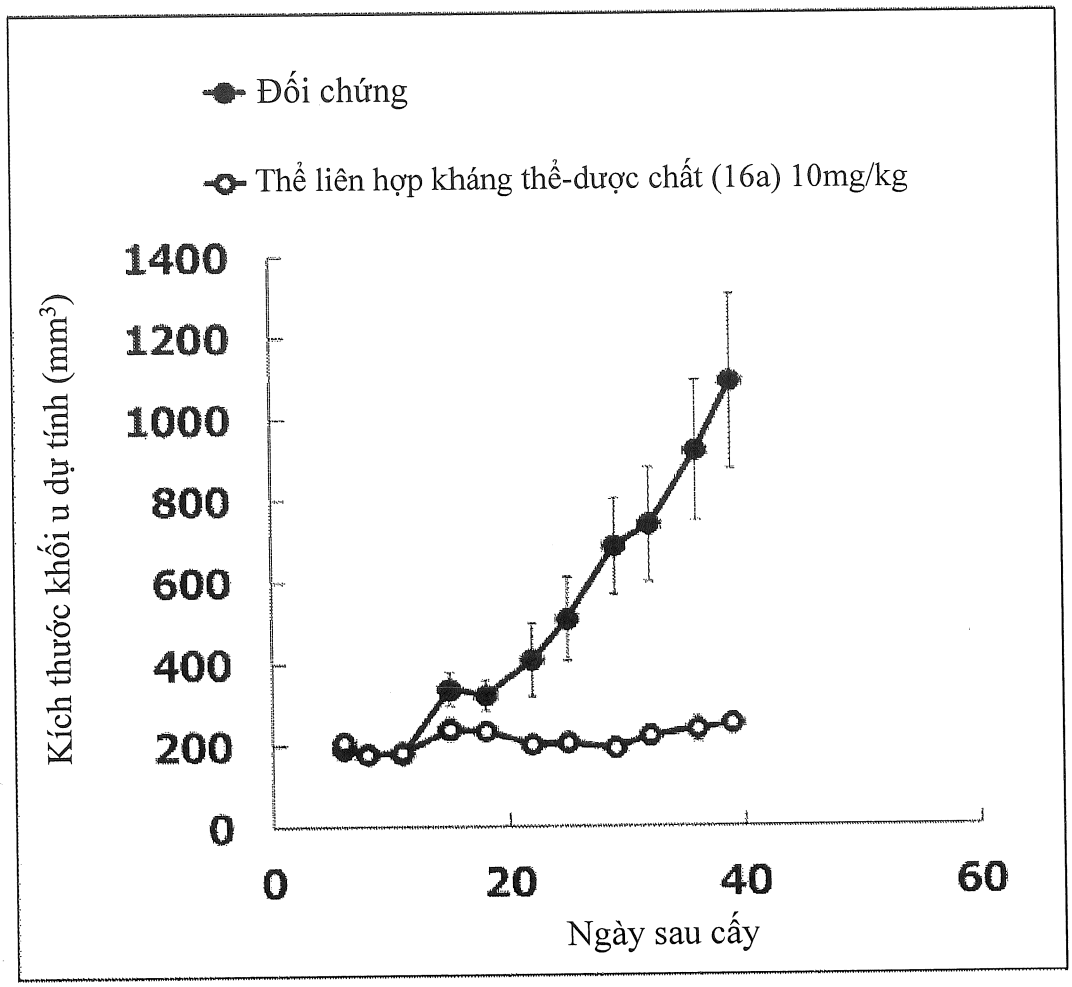
[Fig. 18]


Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) 3mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) 3mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) 3mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
Ngày sau cấy
0
50
100
100
200
300
400
500
600
700
800
Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (3) 10mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (10) 10mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13) 10mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
Ngày sau cấy

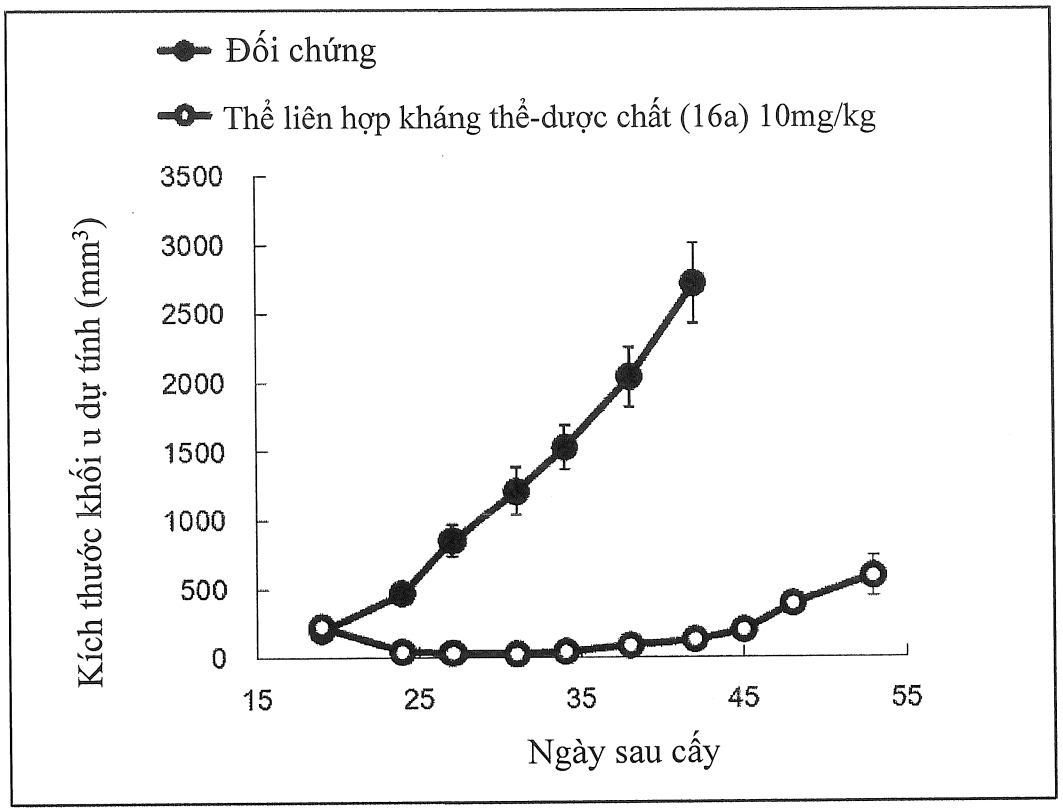
[Fig. 19]


1200
1000
800
600
400
200
0
0 10 20 30 40 50 60 70
Kích thước khối u dự tính (mm3)
Ngày sau cấy
Đối chứng
U1-59
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (13)

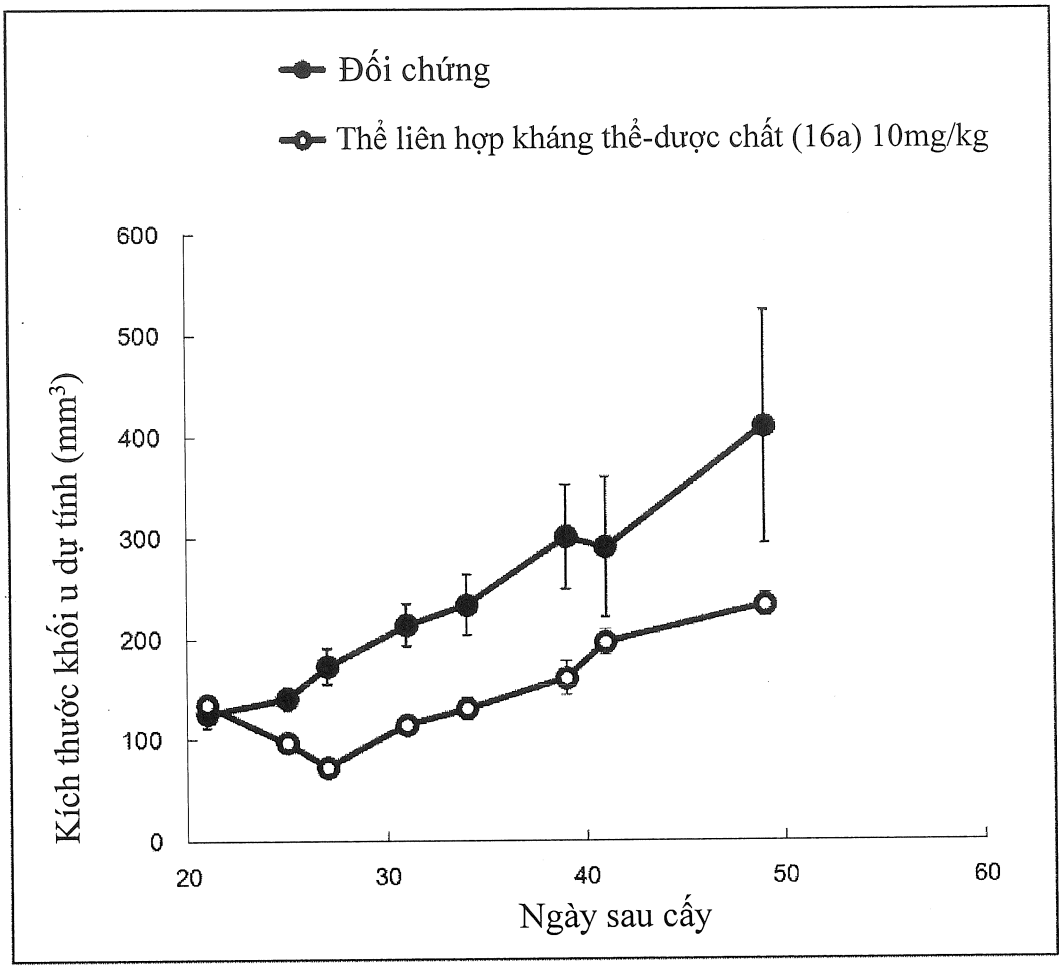
[Fig. 20]


Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
Ngày sau cấy

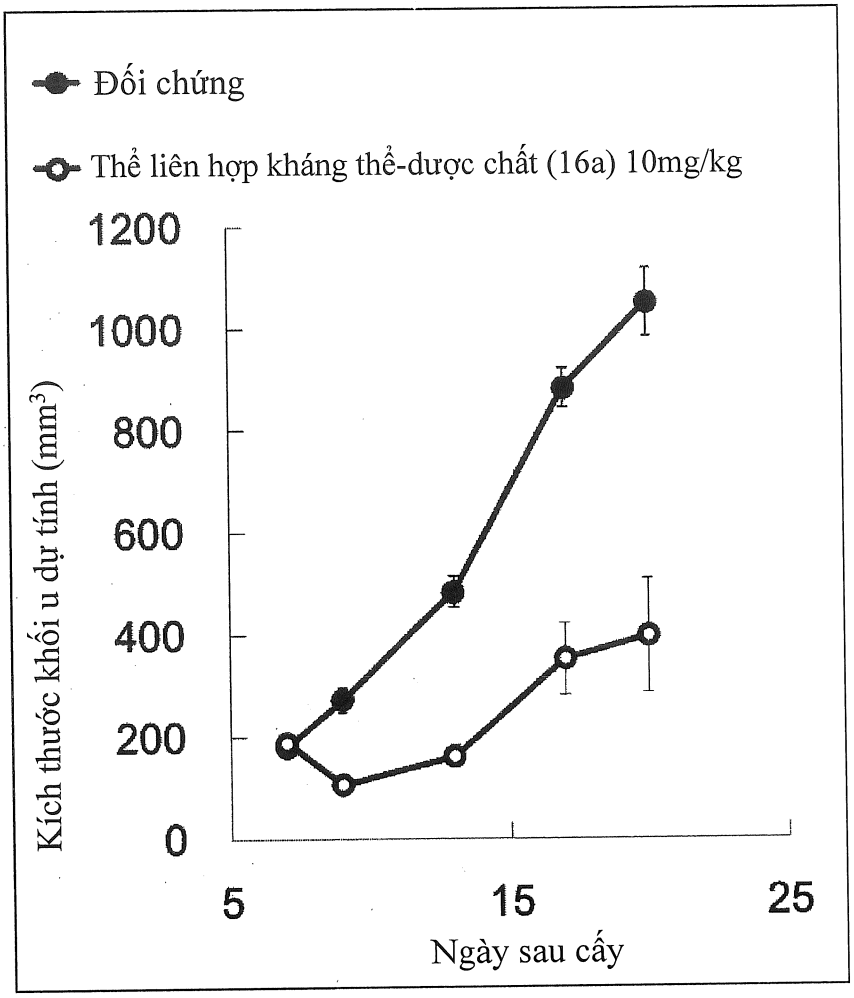
[Fig. 21]


Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
15
25
35
45
55
Ngày sau cấy

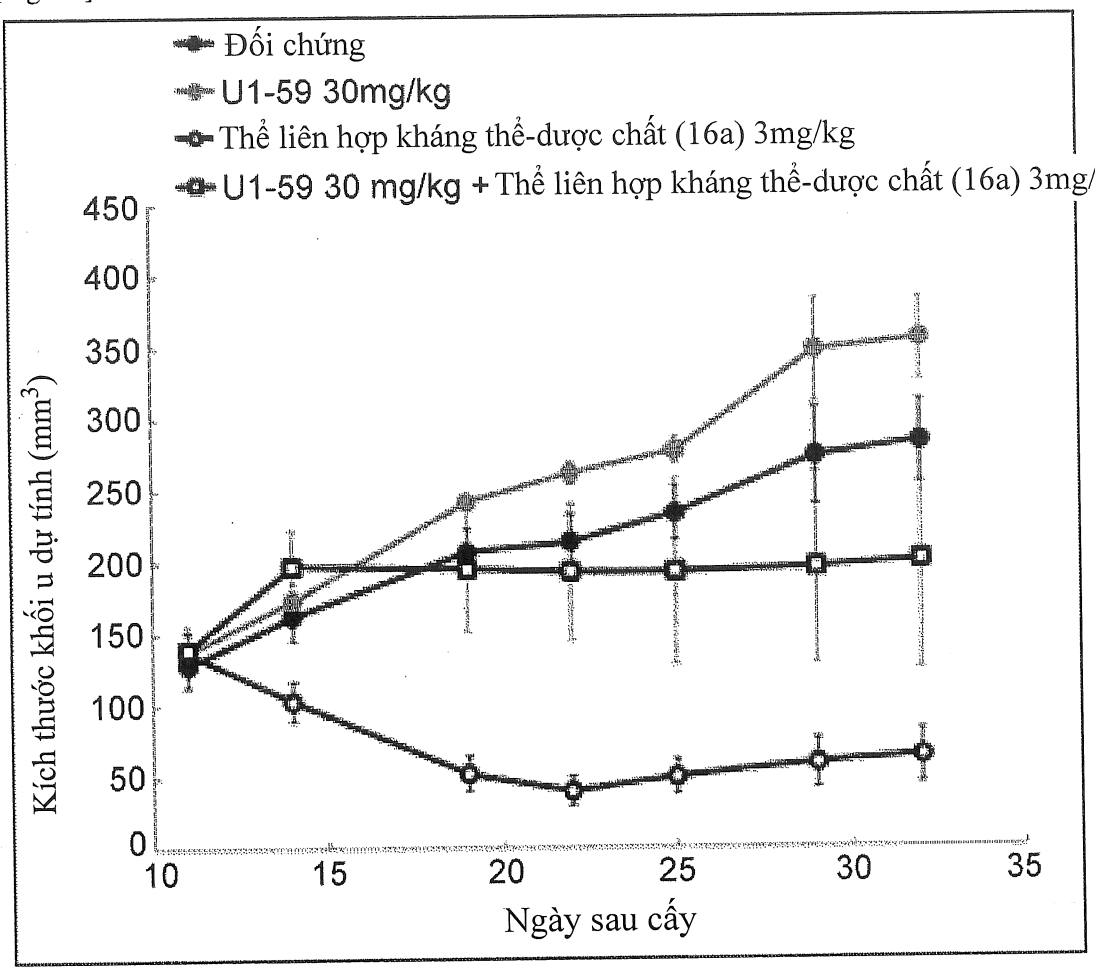
[Fig. 22]


Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
600
500
400
300
200
100
0
20
30
40
50
60
Ngày sau cấy

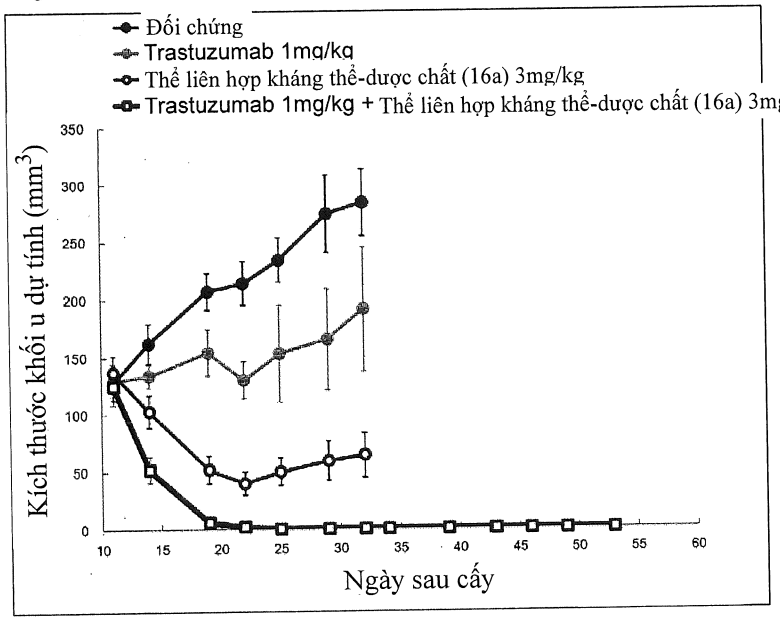
[Fig. 23]


Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
1200
1000
800
600
400
200
0
Kích thước khối u dự tính (mm3)
5
15
25
Ngày sau cấy

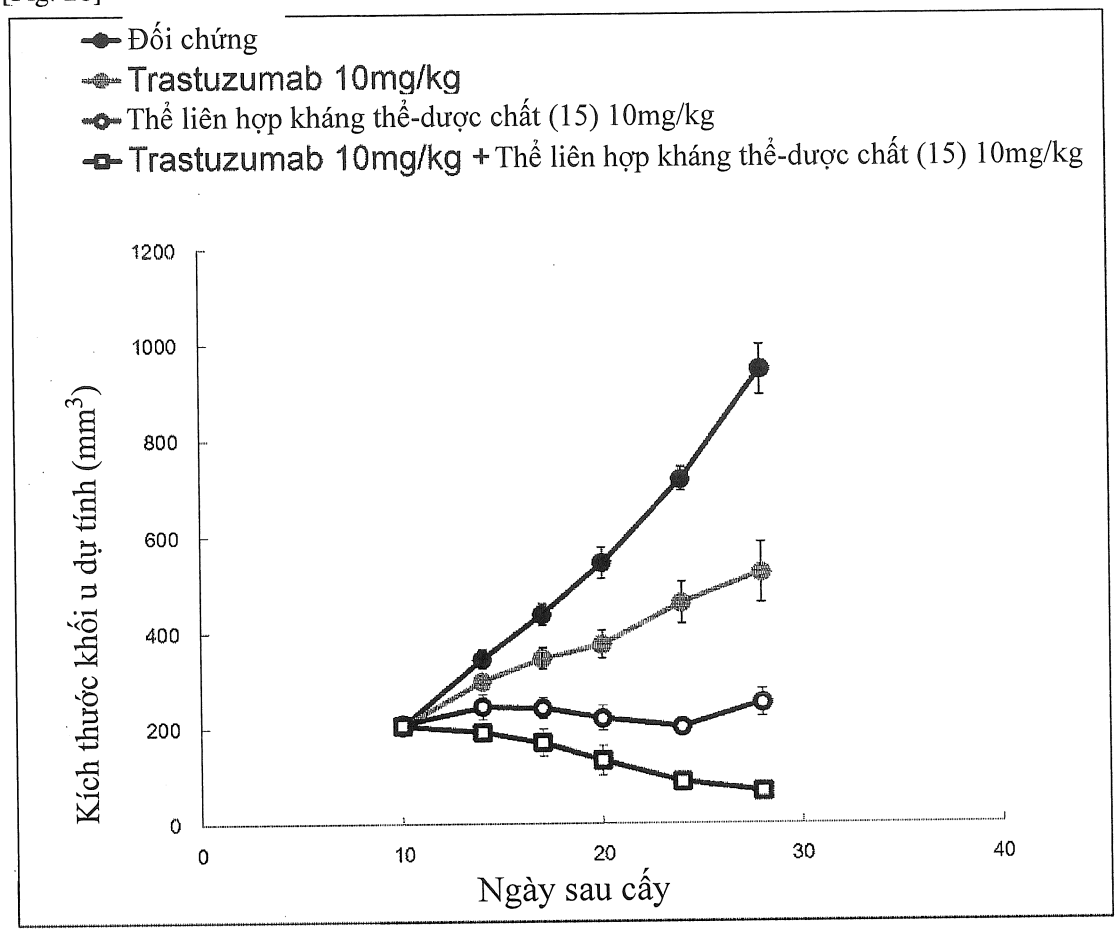
[Fig. 24]


Đối chứng
U1-59 30mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 3mg/kg
U1-59 30 mg/kg + Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 3mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
10
15
20
25
30
35
Ngày sau cấy

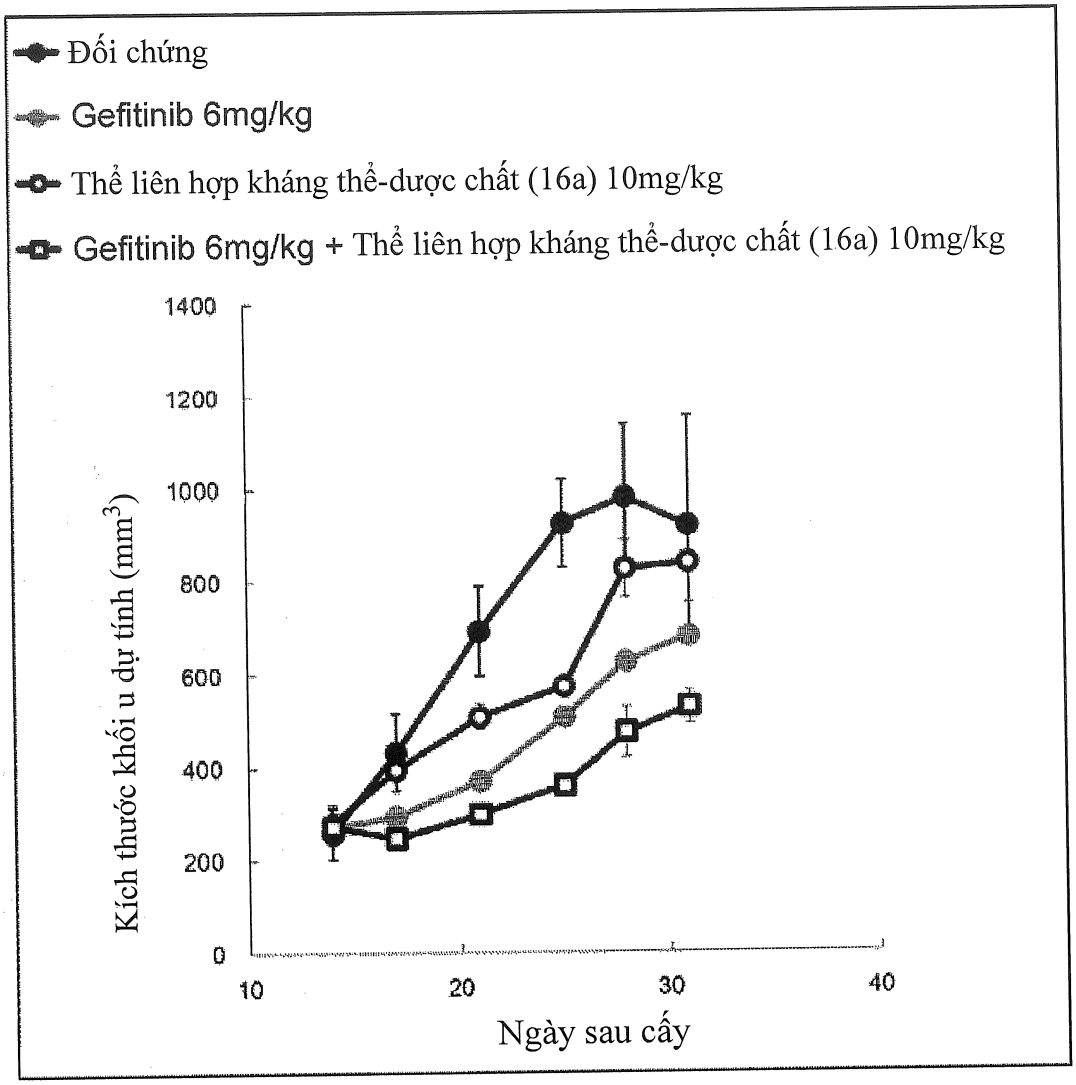
[Fig. 25]


Đối chứng
Trastuzumab 1mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 3mg/kg
Trastuzumab 1mg/kg + Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 3mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
350
300
250
200
150
100
50
0
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
Ngày sau cấy

[Fig. 26]

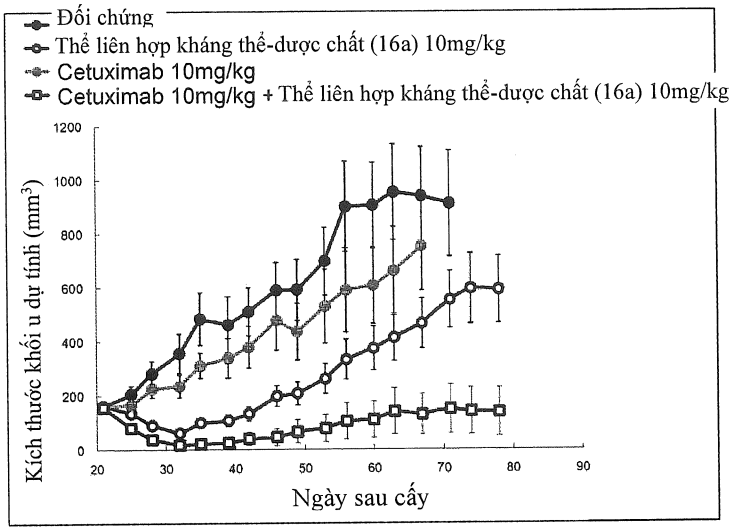

Đối chứng
Trastuzumab 10mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (15) 10mg/kg
Trastuzumab 10mg/kg + Thể liên hợp kháng thể-dược chất (15) 10mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
1200
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
Ngày sau cấy

[Fig. 27]

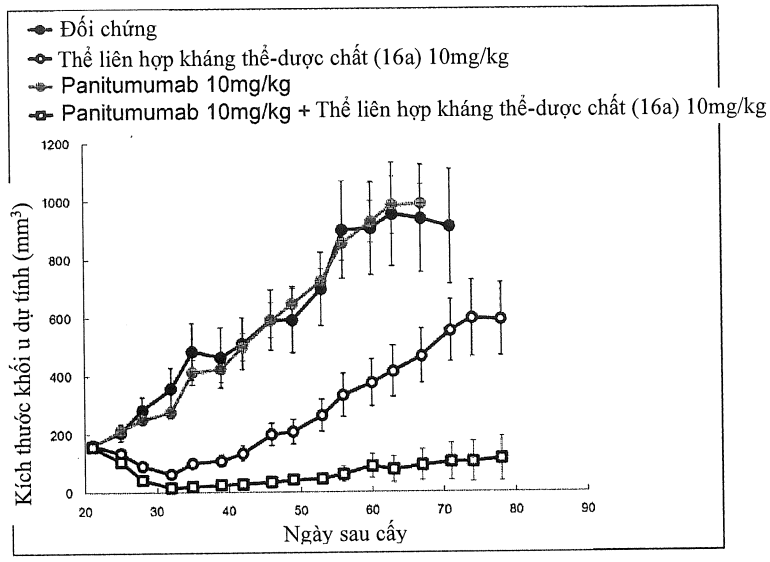

Đối chứng
Gefitinib 6mg/kg
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Gefitinib 6mg/kg + Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
10
20
30
40
Ngày sau cấy

[Fig. 28]

(A)

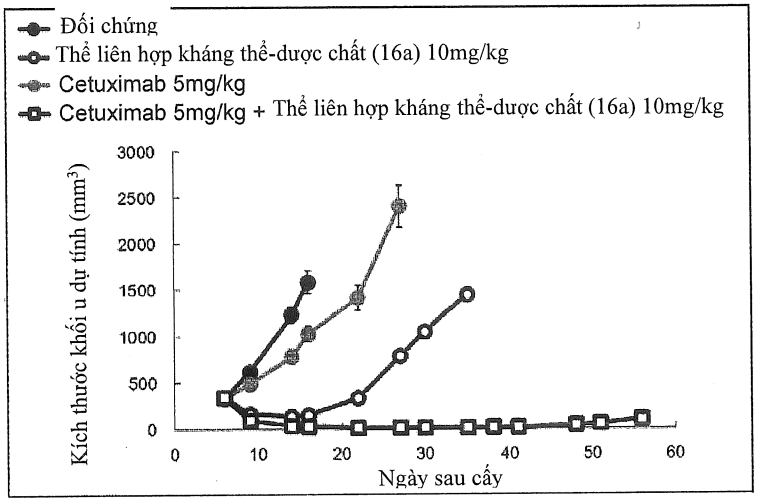

Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Cetuximab 10mg/kg
Cetuximab 10mg/kg + Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
1200
1000
800
600
400
200
0
20
30
40
50
60
70
80
90
Ngày sau cấy

(B)

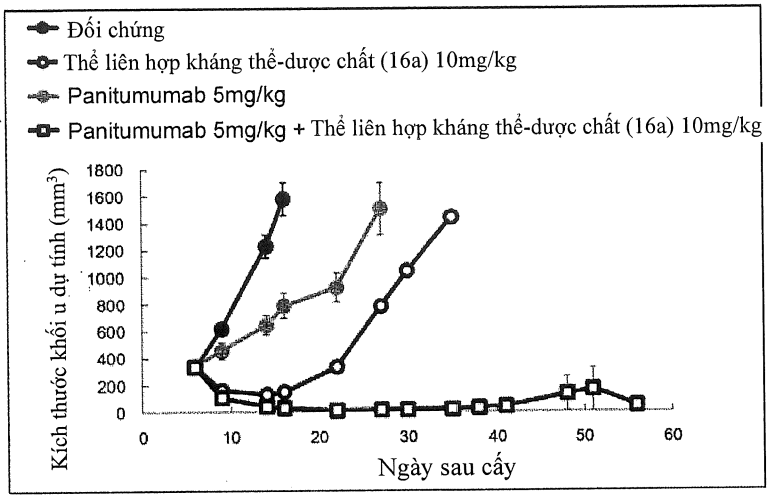

Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Panitumumab 10mg/kg
Panitumumab 10mg/kg + Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
1200
1000
800
600
400
200
0
20
30
40
50
60
70
80
90
Ngày sau cấy

[Fig. 29]

(A)

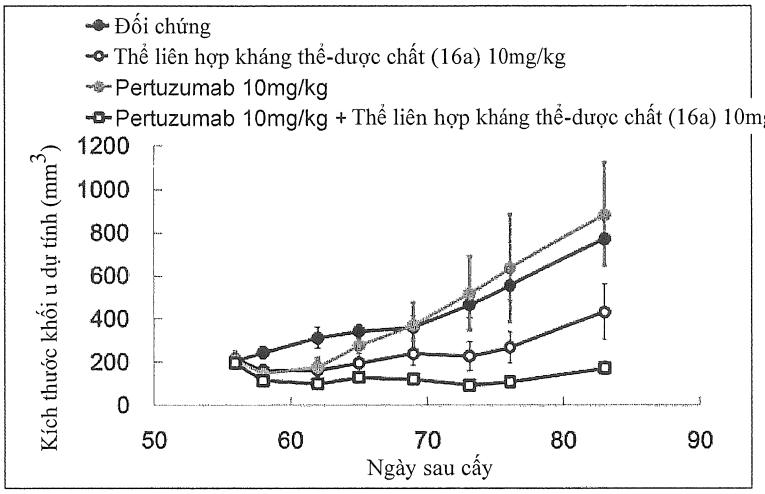

Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Cetuximab 5mg/kg
Cetuximab 5mg/kg + Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
Ngày sau cấy

(B)

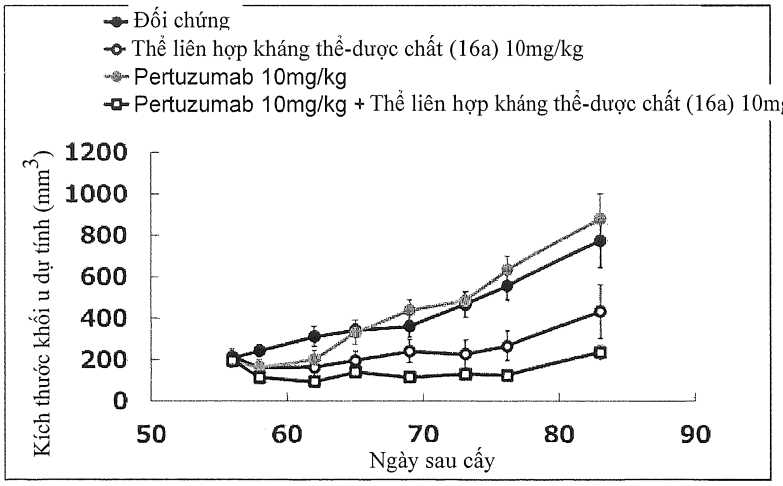

Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Panitumumab 5mg/kg
Panitumumab 5mg/kg + Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
50
60
Ngày sau cấy

[Fig. 30]

(A)


Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Pertuzumab 10mg/kg
Pertuzumab 10mg/kg + Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
1200
1000
800
600
400
200
0
50
60
70
80
90
Ngày sau cấy

(B)


Đối chứng
Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Pertuzumab 10mg/kg
Pertuzumab 10mg/kg + Thể liên hợp kháng thể-dược chất (16a) 10mg/kg
Kích thước khối u dự tính (mm3)
1200
1000
800
600
400
200
0
50
60
70
80
90
Ngày sau cấy