



(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)



1-0048742

(51)^{2020.01} C07K 16/44; A61K 45/06; C07K 16/18 (13) B

(21) 1-2021-05524

(22) 13/02/2020

(86) PCT/US2020/018087 13/02/2020

(87) WO2020/168059 20/08/2020

(30) 62/806,048 15/02/2019 US

(45) 25/07/2025 448

(43) 27/12/2021 405A

(73) INTEGRAL MOLECULAR, INC. (US)

3711 Market Street, Suite 900, Philadelphia, Pennsylvania 19104, United States of America

(72) CHAMBERS, Ross (US); RUCKER, Joseph (US); CHARPENTIER, Thomas (US); STAFFORD, Lewis J. (US); SCRENCI, Brad (US); BARNES, Trevor (US); DORANZ, Benjamin (US).

(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) KHÁNG THỂ LIÊN KẾT VỚI CLAUDIN 6, PHÂN TỬ AXIT NUCLEIC MÃ HOÁ KHÁNG THỂ NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

(21) 1-2021-05524

(57) Sáng chế đề xuất các kháng thể và các chế phẩm kháng Claudin 6 và các phương pháp sử dụng chúng.

FIG. 1

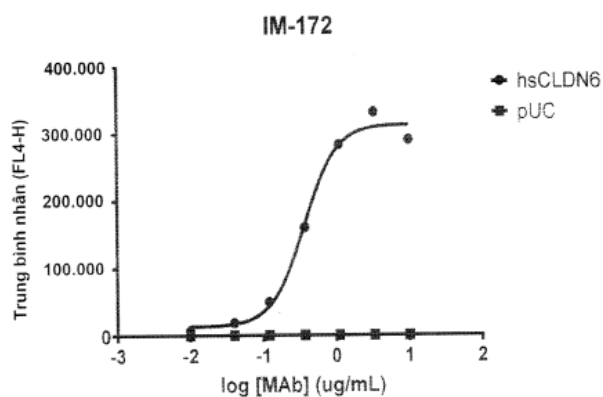
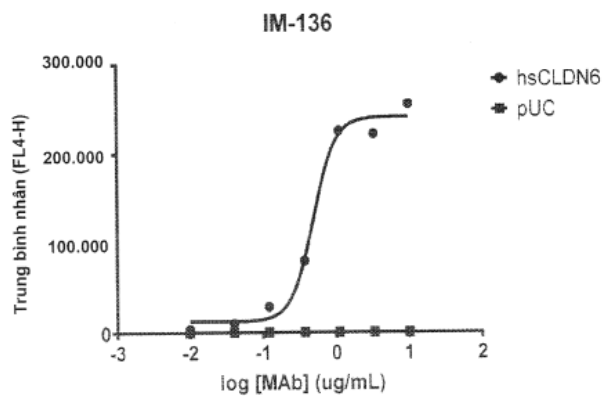
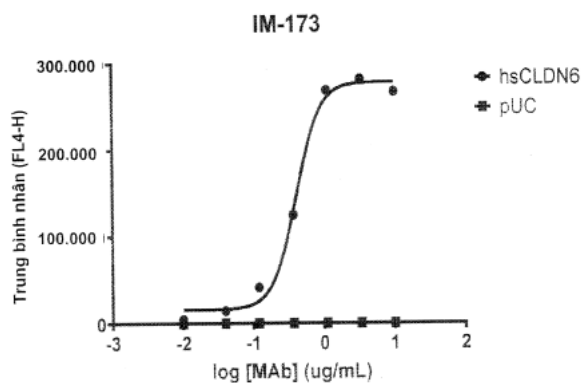
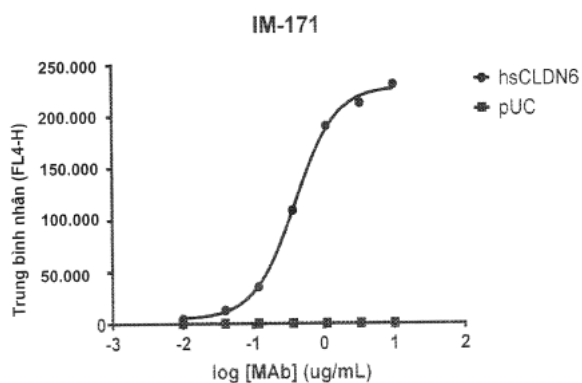


FIG.1 TIẾP



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các kháng thể và các chế phẩm kháng Claudin 6 và cách sử dụng chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Claudin 6 là một thụ thể biểu hiện quá mức trên các tế bào ung thư. Việc nhắm đích Claudin 6 với các kháng thể đặc hiệu với Claudin 6 có thể giúp kích hoạt đáp ứng gây độc tế bào chống lại các bệnh ung thư biểu hiện Claudin 6. Do đó, cần có các kháng thể có thể liên kết với Claudin 6 và các kháng thể có thể điều chỉnh hoạt tính của Claudin 6. Sáng chế đề xuất cho các nhu cầu này cũng như các nhu cầu khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các kháng thể được phân lập liên kết với protein hoặc phân tử axit nucleic mã hoá kháng thể đó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp sử dụng các kháng thể trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các kháng thể liên kết với claudin 6 với ái lực nhỏ hơn 10 nM và có EC₅₀ lớn hơn ít nhất 100 lần so với claudin 9, claudin 3, và/hoặc claudin 4.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các peptit chứa, gồm có, hoặc về cơ bản gồm có trình tự như được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc biến thể của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các peptit bao gồm, gồm có, hoặc về cơ bản gồm có trình tự mà có tỷ lệ tương đồng 90-99% với trình tự như được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc biến thể của chúng.

Theo một số phương án, các kháng thể, chẳng hạn như kháng thể đơn dòng hoặc ScFv, liên kết với epitop trên Claudin 6 (SEQ ID NO: 1), các gốc liên kết của nó bao gồm T33, N38, D68, P74, D76, D146, V152, A153, E154, Q156, R158, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của nó, được đề xuất. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với epitop trên Claudin 6 bao gồm các gốc E48, D68, P74, D76, và R158 của Claudin 6 (SEQ ID NO:

1). Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với epitop trên Claudin 6 bao gồm các gốc T33, N38, E48, D76, A153, E154, Q156, và R158 của Claudin 6 (SEQ ID NO: 1). Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với epitop của Claudin 6 bao gồm các gốc N38, E48, Y67, P74, D76, D146, V152, E154, Q156, và R158 trên Claudin 6. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với epitop của Claudin 6 bao gồm các gốc E48, Y67, Q156, và R158 của Claudin 6.

Theo một số phương án, các kháng thể đặc hiệu kép chứa peptit V_H thứ nhất liên kết với Claudin 6 và peptit V_H thứ hai liên kết với một nhóm chức khác được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phân tử axit nucleic mã hoá kháng thể hoặc trình tự axit amin được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các vector bao gồm các phân tử axit nucleic. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các tế bào chứa các vector hoặc các phân tử axit nucleic trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, liên kết với claudin 6 với ái lực nhỏ hơn 10 nM và có EC_{50} lớn hơn ít nhất 100 lần so với claudin 9, claudin 3, và/hoặc claudin 4.

Theo một số phương án, các kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa các trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, 95, 139, 141, 143, hoặc 145, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, 102, 140, 142, 144, hoặc 146, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92, hoặc 97, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-3 yêu cầu bảo hộ, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự là trình tự bất kỳ trong số các trình tự được nêu trong các SEQ ID NO: 127 đến SEQ ID NO: 135.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các kháng thể bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93, hoặc 98; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88, hoặc 99, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các kháng thể, hoặc các đoạn liên kết kháng nguyên của chúng, trong đó các kháng thể, hoặc các đoạn liên kết kháng nguyên của chúng, bao gồm: (i) vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, hoặc 95; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin của 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, hoặc 102 và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92, hoặc 97 hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và (ii) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93, hoặc 98; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88, hoặc 99, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất peptit bao gồm, gồm có, hoặc về cơ bản gồm có trình tự như được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc biến thể của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các kháng thể, chẳng hạn như kháng thể đơn dòng hoặc scFv, liên kết với epitop trên Claudin 6 các gốc của nó bao gồm T33, N38, D68, P74, D76, D146, V152, A153, E154, Q156, R158, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các kháng thể, chẳng hạn như kháng thể đơn dòng hoặc scFv, ưu tiên liên kết với Claudin 6 so với Claudin 9, trong đó kháng thể này liên kết với epitop trên Claudin 6 mà chứa Q156.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các kháng thể đặc hiệu kép bao gồm peptit V_H thứ nhất liên kết với Claudin 6 và peptit V_H thứ hai liên kết với một nhóm chức khác.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dược chứa một hoặc nhiều kháng thể được mô tả trong bản mô tả này hoặc phân tử axit nucleic mã hoá kháng thể đó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phân tử axit nucleic mã hoá kháng thể hoặc trình tự axit amin được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều biến hoạt tính của Claudin 6 bằng cách cho tế bào biểu hiện Claudin 6 tiếp xúc với kháng thể Claudin 6 hoặc chế phẩm dược chứa kháng thể liên kết với Claudin 6 trên bề mặt tế bào.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp ức chế chức năng của Claudin 6 bằng cách cho tế bào biểu hiện Claudin 6 tiếp xúc với kháng thể hoặc chế phẩm dược chứa kháng thể mà ức chế chức năng của Claudin 6 bằng cách liên kết với Claudin 6.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị đối tượng mắc rối loạn do Claudin 6 làm trung gian gây ra, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng chế phẩm dược chứa kháng thể Claudin 6, chẳng hạn như kháng thể bất kỳ được đề xuất trong bản mô tả này hoặc phân tử axit nucleic mã hoá kháng thể đó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chất điều trị liên kết đặc hiệu với claudin 6 và liên kết với CD3 và/hoặc 4-1BB.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chế phẩm dược chứa kháng thể liên kết với gốc Q156 của Claudin 6 hoặc phân tử axit nucleic mã hoá kháng thể đó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các thụ thể khảm bao gồm miền kháng thể như được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các chế phẩm chứa kháng thể, miễn kháng thể như được đề xuất trong bản mô tả này được liên kết với dược chất hoặc chất điều trị khác.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các chế phẩm chứa peptit như được đề xuất trong bản mô tả này, chẳng hạn như peptit chứa một hoặc nhiều trình tự nêu trong SEQ ID NO: 2-135.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp phát hiện sự có mặt hoặc không có mặt của Claudin 6 trong mẫu bao gồm bước cho mẫu tiếp xúc với kháng thể như được đề xuất trong bản mô tả này và theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ trước đó và bước phát hiện sự liên kết với kháng nguyên Claudin 6 bởi kháng thể, trong đó bước phát hiện sự liên kết này cho thấy sự có mặt Claudin 6; hoặc sự không có mặt trong bước phát hiện sự liên kết với Claudin 6 cho thấy sự không có mặt của Claudin 6.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp phân phối chế phẩm đến tế bào biểu hiện Claudin 6, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với kháng thể như được đề xuất trong bản mô tả này, trong đó kháng thể này được liên kết với một phân tử khác được phân phối cho tế bào biểu hiện Claudin 6.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp tiếp xúc chế phẩm với tế bào biểu hiện Claudin 6, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với kháng thể như được đề xuất trong bản mô tả này, trong đó kháng thể này được liên kết với một phân tử khác tiếp xúc với tế bào biểu hiện Claudin 6.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa sự liên kết được lấy làm ví dụ, không giới hạn, các phương án về các kháng thể liên kết với Claudin 6.

Fig.2 minh họa các phương án khác nhau như được đề xuất trong bản mô tả này.

Fig.3 minh họa các phương án khác nhau như được đề xuất trong bản mô tả này.

Fig.4 minh họa các phương án khác nhau như được đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm cả việc cho thấy rằng IM136 và IM171 liên kết với các tế bào PA-1 biểu hiện một cách tự nhiên Claudin-6, được phát hiện bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy.

Fig.5 minh họa các phương án khác nhau như được đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm MAb liên kết với các tế bào PA-1 biểu hiện một cách tự nhiên Claudin-6, được phát hiện bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy.

Fig.6 minh họa các phương án khác nhau như được đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm cả việc cho thấy rằng MAb IM171 liên kết với mảng hệ protein, gồm có 5.300 protein màng của người được biểu hiện trong các tế bào HEK-293 của người và chứng minh rằng IM171 có tính đặc hiệu cao đối với Claudin 6.

Fig.7 minh họa các phương án khác nhau như được đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm cả việc cho thấy rằng các tế bào T CAR biểu hiện kháng thể Claudin 6 IM136 được hoạt hoá bởi các tế bào biểu hiện claudin 6 ở người hoặc chuột. Các tế bào T CAR không có kháng thể Claudin ('các tế bào T âm tính với CAR') không được hoạt hoá bởi các tế bào biểu hiện claudin 6. Sự hoạt hoá tế bào được đo bằng mức biểu hiện của CD69 sau khi ủ các tế bào cùng với nhau qua đêm, như được phát hiện bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy bởi kháng thể kháng CD69.

Fig.8 minh họa các phương án khác nhau như được đề xuất trong bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế mô tả và bộc lộ trong bản mô tả này sự phân lập và xác định đặc điểm của các MAb (các kháng thể đơn dòng) mà nhận biết Claudin 6. Theo một số phương án, các MAb kháng Claudin 6 được tạo ra bằng cách sử dụng các hạt giống như vi rút (virus-like particles: các VLP) để chỉ định protein màng cấu trúc nhiều nhịp này trong cấu trúc nguyên thể của nó. Theo một số phương án, các kháng thể liên kết với Claudin 6, nhưng không liên kết đáng kể với Claudin 9. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với Claudin 6 với ái lực, EC_{50} , hoặc K_D lớn hơn ít nhất, hoặc khoảng, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, hoặc 300 lần so với việc nó liên kết với Claudin 9. Theo một số phương án, các kháng thể liên kết với Claudin 6, nhưng không liên kết đáng kể với Claudin 3. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với Claudin 6 với ái lực, EC_{50} , hoặc K_D lớn hơn ít nhất, hoặc khoảng, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, hoặc 300 lần so với việc nó liên kết với Claudin 3. Theo một số phương án, các kháng thể liên kết với Claudin 6, nhưng không liên kết đáng kể với Claudin 4. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với Claudin 6 với ái lực, EC_{50} , hoặc K_D lớn hơn ít nhất, hoặc khoảng, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 200, hoặc 300 lần so với việc nó liên kết với Claudin 4.

Theo một số phương án, Claudin 6 bao gồm trình tự axit amin chứa:

Claudin 6 (ở người)	SEQ ID NO: 1	MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALPMW KVTAFIGNSIVVAQVWVEGLWMSCVVQSTGQ MQCKVYDSLALPQDLQAARALCVIALLVALLF GLLVYLAGAKCTTCVEEKDSKARLVLTSGIVF VISGVLTLIPVCWTAHAVIRDFYNPLVAEAQKR ELGASLYLGWAASGLLLLGGGLLCCTCPSGGS QGPSHYMARYSTSAPAIRGPSEYPTKNYV
---------------------	--------------	---

Thuật ngữ “kháng thể” như được sử dụng trong bản mô tả này được hiểu theo nghĩa rộng và bao gồm các phân tử globulin miễn dịch hoặc kháng thể bao gồm cả các kháng thể đa dòng, các kháng thể đơn dòng bao gồm cả các kháng thể đơn dòng và các đoạn kháng thể ở chuột, ở người, được làm tương thích với người và thể khảm, chẳng hạn như ScFv hoặc các hexabody (PLOS Biology | DOI:10.1371/journal.pbio.1002344 ngày 06/01/2016, tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn).

Thuật ngữ “kháng thể được làm tương thích với người”, “kháng thể được biến đổi”, “được làm tương thích với cấu trúc khung của người”, và “HFA” như được sử dụng trong bản mô tả này, được nhằm mục đích là bao gồm các kháng thể có các khuôn mẫu vùng biến đổi có nguồn gốc từ các trình tự có nguồn gốc từ người. Hơn nữa, nếu kháng thể bao gồm vùng hằng định, thì vùng hằng định có thể có nguồn gốc từ các trình tự ở người như vậy, ví dụ như, các trình tự dòng mầm ở người, hoặc các dạng có mặt trong tự nhiên (ví dụ như, các alotyp) hoặc dạng đột biến của các trình tự dòng mầm ở người. Các kháng thể được làm tương thích với người có thể bao gồm cả các gốc axit amin không được mã hóa bởi các trình tự ở người (ví dụ như, các đột biến được đưa vào bằng cách gây đột biến định hướng điểm hoặc ngẫu nhiên in vitro hoặc bằng đột biến soma in vivo).

Nói chung, các kháng thể là các protein hoặc các polypeptit thể hiện tính đặc hiệu liên kết với một kháng nguyên đặc hiệu. Các kháng thể nguyên vẹn là các glycoprotein heterotetrame, bao gồm hai chuỗi nhẹ giống hệt nhau và hai chuỗi nặng giống hệt nhau. Điển hình là, mỗi chuỗi nhẹ được liên kết với chuỗi nặng bằng một liên kết disulfua cộng hóa trị, trong khi số lượng các liên kết disulfua khác nhau giữa các chuỗi nặng của các isotyp globulin miễn dịch khác nhau. Mỗi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ cũng có các cầu nối disulfua bên trong chuỗi cách đều nhau. Mỗi chuỗi nặng có miền biến đổi (V_H) tiếp đó là

một số miền hằng định tại một đầu. Mỗi chuỗi nhẹ có miền biến đổi tại một đầu (V_L) và một miền hằng định ở đầu kia của nó; miền hằng định của chuỗi nhẹ được sắp thẳng hàng với miền hằng định thứ nhất của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ miền biến đổi được sắp thẳng hàng với miền biến đổi của chuỗi nặng. Các chuỗi nhẹ của kháng thể của loài động vật có xương sống bất kỳ cũng có thể được chỉ định vào một trong hai loại khác biệt rõ ràng, cụ thể là kappa và lamda, dựa trên các trình tự axit amin trong các miền hằng định của chúng. Các globulin miễn dịch có thể được phân vào năm lớp chính, cụ thể là IgA, IgD, IgE, IgG và IgM, tùy thuộc vào trình tự axit amin trong miền hằng định của chuỗi nặng. IgA và IgG còn được phân lớp phụ thành các isotyp IgA₁, IgA₂, IgG₁, IgG₂, IgG₃ và IgG₄.

Thuật ngữ “đoạn kháng thể” có nghĩa là một phần của kháng thể nguyên vẹn, thường là vùng liên kết kháng nguyên hoặc vùng biến đổi của kháng thể nguyên vẹn. Các ví dụ về các đoạn kháng thể bao gồm các đoạn Fab, Fab', F(ab')₂ và Fv, các diabody, các phân tử kháng thể chuỗi đơn và các kháng thể đa đặc hiệu được tạo thành từ ít nhất hai kháng thể nguyên vẹn.

Thuật ngữ “kháng nguyên” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là phân tử bất kỳ có khả năng tạo ra các kháng thể một cách trực tiếp hoặc gián tiếp. Axit nucleic mã hoá protein được bao gồm trong định nghĩa về “kháng nguyên”.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “sự liên kết đặc hiệu” hoặc “sự liên kết đặc hiệu miễn dịch” hoặc “liên kết có tính đặc hiệu miễn dịch” dùng để chỉ sự liên kết của kháng thể với một kháng nguyên được xác định trước (ví dụ như Claudin 6) hoặc epitop có mặt trên kháng nguyên. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với hằng số phân ly (K_D) nhỏ hơn hoặc bằng 10^{-7} M, và liên kết với kháng nguyên được xác định trước với K_D nhỏ hơn ít nhất hai lần so với K_D của nó để liên kết với kháng nguyên không đặc hiệu (ví dụ như, BSA, casein, hoặc một polypeptit không đặc hiệu khác) khác với kháng nguyên được xác định trước. Các cụm từ “kháng thể nhận biết Claudin 6” và “kháng thể đặc hiệu với Claudin 6” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này với thuật ngữ “kháng thể liên kết có tính đặc hiệu miễn dịch với Claudin 6.” Việc tham chiếu trong bản mô tả có thể được thực hiện với Claudin 6. Theo một số phương án, kháng thể là đặc hiệu với Claudin 6 và không liên kết đặc hiệu với claudin 3, claudin 4, và/hoặc claudin 9.

“Các CDR” được định nghĩa là các trình tự axit amin trong vùng xác định bổ sung của kháng thể mà là các vùng siêu biến của các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ globulin miễn dịch. Xem, ví dụ như, Kabat và các đồng tác giả, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, tái bản lần thứ tư, Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ, Viện Y tế Quốc gia (1987). Có ba CDR của chuỗi nặng và ba CDR của chuỗi nhẹ hoặc các vùng CDR trong phần biến đổi của globulin miễn dịch. Do đó, “các CDR” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ tất cả ba CDR của chuỗi nặng, hoặc tất cả ba CDR của chuỗi nhẹ hoặc tất cả CDR của chuỗi nặng và tất cả CDR của chuỗi nhẹ, nếu thích hợp.

Các CDR cung cấp phần lớn các gốc tiếp xúc đối với sự liên kết của kháng thể với kháng nguyên hoặc epitop. Các CDR được quan tâm có thể có nguồn gốc từ các trình tự chuỗi nặng và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi của kháng thể của đối tượng cho, và bao gồm các vùng tương tự của các CDR có mặt trong tự nhiên, mà các vùng tương tự cũng có chung hoặc giữ lại tính đặc hiệu liên kết kháng nguyên và/hoặc khả năng trung hoà giống như kháng thể của đối tượng cho mà chúng được nhận lấy từ đó.

Thuật ngữ “tương đồng” có nghĩa là các trình tự protein có tỷ lệ tương đồng về trình tự nằm trong khoảng 40% đến 100% với trình tự tham chiếu. Tỷ lệ phần trăm tương đồng giữa hai chuỗi peptit có thể được xác định bằng cách căn chỉnh theo cặp sử dụng những thiết lập mặc định của mô-đun AlignX của vector NTI v.9.0.0 (Invitrogen Corp., Carlsbad, Calif.). Theo một số phương án, kháng thể hoặc đoạn kháng thể có tỷ lệ tương đồng ít nhất là 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, hoặc 99% với trình tự được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, kháng thể có các đột biến thể bảo toàn so với trình tự được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, một số đột biến thể có thể là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9. Các phân tử này khác nhau dựa trên % tương đồng hoặc các đột biến thể cũng có thể được gọi là “các biến thể.” Các kháng thể có các đột biến thể bảo toàn trong các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được thể hiện trong Bảng 1 được bao gồm trong phạm vi của đối tượng được bộc lộ. Đột biến thể bảo toàn có thể ở tại các vùng khuôn, hoặc tại các vị trí liên kết kháng nguyên, miễn là chúng không ảnh hưởng bất lợi đến các đặc tính của kháng thể. Các đột biến thể có thể được tạo ra để cải thiện các đặc tính của kháng thể, ví dụ tính ổn định hoặc ái lực. Các đột biến thể bảo toàn sẽ tạo ra các phân tử có các đặc điểm chức năng và hóa học tương tự như các

phân tử mà những biến đổi này được thực hiện trong đó. Các đột biến thể axit amin dùng làm ví dụ được thể hiện trong bảng dưới đây.

Bảng: Các đột biến thể bảo toàn dùng làm ví dụ:	
Gốc ban đầu	Các đột biến thể bảo toàn dùng làm ví dụ
Ala	Val, Leu, Ile
Arg	Lys, Gln, Asn
Asn	Gln
Asp	Glu
Cys	Ser, Ala
Gln	Asn
Gly	Pro, Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe
Leu	Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys	Arg, Gln, Asn
Met	Leu, Phe, Ile
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr
Pro	Ala
Ser	Thr, Ala, Cys
Thr	Ser
Trp	Tyr, Phe
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala

Thuật ngữ “kết hợp với” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là các tác nhân được mô tả có thể được sử dụng cho động vật cùng nhau trong một hỗn hợp, theo cách đồng thời dưới dạng các tác nhân đơn lẻ hoặc theo cách tuần tự dưới dạng các tác nhân đơn lẻ theo thứ tự bất kỳ.

Các kháng thể đa dòng là các quần thể không đồng nhất của các phân tử kháng thể có nguồn gốc từ huyết thanh của các loài động vật được gây miễn dịch bằng kháng nguyên. Kháng thể đơn dòng chứa quần thể về cơ bản là đồng nhất của các kháng thể đặc hiệu với các kháng nguyên, quần thể này chứa các vị trí liên kết epitop về cơ bản là giống nhau. Các MAb có thể thu được bởi các phương pháp đã được những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Xem, ví dụ Kohler và Milstein, *Nature* 256:495-497 (1975); Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 4,376,110; Ausubel và các đồng tác giả, eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1987, 1992); và Harlow và Lane *Antibodies: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory (1988); Colligan và các đồng tác giả, eds., *Current Protocols in Immunology*, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1992, 1993), nội dung của các tài liệu tham khảo này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các kháng thể này có thể thuộc lớp globulin miễn dịch bất kỳ bao gồm IgG, IgM, IgE, IgA, GILD và phân lớp bất kỳ của nó. Khối tế bào lai sản xuất mAb có thể được nuôi cấy in vitro, in situ hoặc in vivo. Việc sản xuất các mAb có hiệu giá cao in vivo hoặc in situ làm cho phương pháp này trở thành phương pháp sản xuất được ưu tiên hiện nay.

Các kháng thể khảm là các phân tử mà các phần khác nhau của nó có nguồn gốc từ các loài động vật khác nhau, chẳng hạn như các loài có vùng biến đổi có nguồn gốc từ mAb của chuột và vùng hằng định globulin miễn dịch của người, được sử dụng chủ yếu để làm giảm tính sinh miễn dịch trong ứng dụng và gia tăng năng suất trong sản xuất, ví dụ, trong trường hợp các mAb của chuột có năng suất cao hơn so với các khối tế bào lai nhưng khả năng sinh miễn dịch cao hơn ở người, sao cho các mAb khảm của người/chuột được sử dụng. Các kháng thể khảm và các phương pháp sản xuất các kháng thể này được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (Cabilly và các đồng tác giả, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:3273-3277 (1984); Morrison và các đồng tác giả, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855 (1984); Boulianne và các đồng tác giả, *Nature* 312:643-646 (1984); Cabilly và các đồng tác giả, Đơn đăng ký sáng chế châu Âu số 125023 (công bố ngày 14/11/1984); Neuberger và các đồng tác giả, *Nature* 314:268-270 (1985); Taniguchi và các đồng tác giả, Đơn đăng ký sáng chế châu Âu số 171496 (công bố ngày 19/02/1985); Morrison và các đồng tác giả, Đơn đăng ký sáng chế châu Âu số 173494 (công bố ngày 05/03/1986); Neuberger và các đồng tác giả, Công bố đơn quốc tế PCT số WO 86/01533, (công bố

ngày 13/03/1986); Kudo và các đồng tác giả, Đơn đăng ký sáng chế châu Âu số 184187 (công bố ngày 11/06/1986); Morrison và các đồng tác giả, Đơn đăng ký sáng chế châu Âu số 173494 (công bố ngày 05/03/1986); Sahagan và các đồng tác giả, J. Immunol. 137:1066 1074 (1986); Robinson và các đồng tác giả, Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 1987/002671 (công bố ngày 07/05/1987); Liu và các đồng tác giả, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3439 3443 (1987); Sun và các đồng tác giả, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:214 218 (1987); Better và các đồng tác giả, Science 240:1041 1043 (1988); và Harlow và Lane Antibodies. a Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory (1988)). Các tài liệu tham khảo này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Kháng thể kháng idiotyp (kháng Id) là kháng thể nhận biết các yếu tố quyết định độc nhất thường được liên kết với vị trí liên kết kháng nguyên của kháng thể. Kháng thể Id có thể được điều chế bằng cách gây miễn dịch cho động vật cùng loài và cùng loại gen (ví dụ như, chuột nhắt) làm nguồn của mAb với mAb mà kháng thể kháng Id sẽ được điều chế thành. Con vật được gây miễn dịch sẽ nhận biết và đáp ứng các yếu tố quyết định idiotyp của kháng thể gây miễn dịch bằng cách sản xuất kháng thể đối với các yếu tố quyết định idiotyp này (kháng thể kháng Id). Xem, ví dụ, Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 4,699,880, tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Kháng thể kháng Id cũng có thể được sử dụng làm “chất sinh miễn dịch” để tạo ra đáp ứng miễn dịch ở một loài động vật khác, sản xuất sản phẩm gọi là kháng thể kháng Id. Kháng thể kháng Id có thể tương đồng về mặt epitop với mAb ban đầu mà tạo ra kháng thể kháng Id. Do đó, bằng cách sử dụng các kháng thể đối với các yếu tố quyết định idiotyp của mAb, có thể xác định được các dòng vô tính khác biểu hiện các kháng thể có tính đặc hiệu tương đồng.

Thuật ngữ “kháng thể đơn dòng” (mAb) như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là kháng thể (hoặc đoạn kháng thể) thu được từ quần thể của các kháng thể về cơ bản là đồng nhất. Các kháng thể đơn dòng có tính đặc hiệu cao, thông thường được định hướng chống lại yếu tố quyết định kháng nguyên duy nhất. Đột biến biến đổi “đơn dòng” cho biết đặc tính về cơ bản là đồng nhất của kháng thể và không yêu cầu sản xuất kháng thể bằng phương pháp cụ thể bất kỳ. Ví dụ, các mAb của chuột có thể được điều chế bởi phương pháp tạo dòng tế bào lai của Kohler và các đồng tác giả, Nature 256:495-497 (1975). Các mAb khám chứa vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng có nguồn gốc từ

kháng thể của đối tượng cho (thường là chuột) kết hợp với các vùng hằng định chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có nguồn gốc từ kháng thể của đối tượng nhận (thường là một loài động vật có vú khác chẳng hạn như người) có thể được điều chế bởi phương pháp được bộc lộ trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 4,816,567. Các mAb được làm tương thích với người có các CDR có nguồn gốc từ globulin miễn dịch của đối tượng cho không phải của người (thường là chuột) và các phần có nguồn gốc từ globulin miễn dịch còn lại của phân tử có nguồn gốc từ một hoặc nhiều globulin miễn dịch ở người, tùy ý có các gốc hỗ trợ khung được biến đổi để bảo toàn ái lực liên kết, có thể thu được bằng các kỹ thuật được bộc lộ trong tài liệu của Queen và các đồng tác giả, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 86:10029-10032 (1989) và Hodgson và các đồng tác giả, Bio/Technology, 9:421 (1991).

Bên cạnh các kháng thể được mô tả trong bản mô tả này, các trình tự khung của người dùng làm ví dụ hữu ích cho việc làm tương thích với người được bộc lộ tại, ví dụ như,

[www“dot”ncbi“dot”nlm“dot”nih“dot”gov/entrez/query“dot”fcgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi);
[www“dot”ncbi“dot”nih“dot”gov/igblast](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast); [www“dot”atcc“dot”org/phage/hdb“dot”html](http://www.atcc.org/phage/hdb.html);
[www“dot”mrc-cpe“dot”cam“dot”ac“dot”uk/ALIGNMENTS“dot”php](http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php); “dot”
[www“dot”kabatdatabase“dot”com/top“dot”html](http://www.kabatdatabase.com/top.html);
[ftp“dot”ncbi“dot”nih“dot”gov/repository/kabat](ftp://ncbi.nlm.nih.gov/repository/kabat); [www“dot”sciquest“dot”com](http://www.sciquest.com);
[www“dot”abcam“dot”com](http://www.abcam.com); [www“dot”antibodyresource“dot”com/onlinecomp“dot”html](http://www.antibodyresource.com/onlinecomp.html);
[www“dot”public“dot”iastate“dot”edu/“dot”about“dot”pedro/research_tools“dot”html](http://www.public.iastate.edu/about/pedro/research_tools.html);
[www“dot”whfreeman“dot”com/immunology/CH05/kuby05“dot”htm](http://www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.html);
[www“dot”hhmi“dot”org/grants/lectures/1996/vlab](http://www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab);
[www“dot”path“dot”cam“dot”ac“dot”uk/“dot”about“dot”mrc7/mikeimages“dot”html](http://www.path.cam.ac.uk/about/mrc7/mikeimages.html);
[mcb“dot”harvard“dot”edu/BioLinks/Immunology“dot”html](http://mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html);
[www“dot”immunologylink“dot”com](http://www.immunologylink.com);
[pathbox“dot”wustl“dot”edu/“dot”about“dot”hcenter/index“dot”html](http://pathbox.wustl.edu/about/hcenter/index.html);
[www“dot”appliedbiosystems“dot”com](http://www.appliedbiosystems.com);
[www“dot”nal“dot”usda“dot”gov/awic/pubs/antibody](http://www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody); [www“dot”m“dot”ehime-u“dot”ac“dot”jp/“dot”about“dot”yasuhito/Elisa“dot”html](http://www.mehime-u.ac.jp/about/yasuhito/Elisa.html); [www“dot”biodesign“dot”com](http://www.biodesign.com);
[www“dot”cancerresearchuk“dot”org](http://www.cancerresearchuk.org); [www“dot”biotech“dot”ufl“dot”edu](http://www.biotech.ufl.edu);
[www“dot”isac-net“dot”org](http://www.isac-net.org);
[baserv“dot”uci“dot”kun“dot”nl/“dot”about“dot”jraats/links1“dot”html](http://baserv.uci.kun.nl/about/jraats/links1.html);
[www“dot”recab“dot”uni-hd“dot”de/immuno“dot”bme“dot”nwu“dot”edu](http://www.recab.uni-hd.de/immuno/bme/nwu.edu);

[www“dot”mrc-cpe“dot”cam“dot”ac“dot”uk](http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk);
[www“dot”ibt“dot”unam“dot”mx/vir/V_mice“dot”html](http://www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html);
[http://www“dot”bioinf“dot”org“dot”uk/abs](http://www.bioinf.org.uk/abs); [antibody“dot”bath“dot”ac“dot”uk](http://antibody.bath.ac.uk);
[www“dot”unizh“dot”ch](http://www.unizh.ch);
[www“dot”cryst“dot”bbk“dot”ac“dot”uk/“dot”about“dot”ubcg07s](http://www.cryst.bbk.ac.uk/about/ubcg07s);
[www“dot”nimr“dot”mrc“dot”ac“dot”uk/CC/caewg/caewg“dot”html](http://www.nimr.mrc.ac.uk/CC/caewg/caewg.html);
[www“dot”path“dot”cam“dot”ac“dot”uk/“dot”about“dot”mrc7/humanisation/TAHHP“dot”html](http://www.path.cam.ac.uk/about/mrc7/humanisation/TAHHP.html);
[www“dot”ibt“dot”unam“dot”mx/vir/structure/stat_aim“dot”html](http://www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html);
[www“dot”biosci“dot”missouri“dot”edu/smithgp/index“dot”html](http://www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html);
[www“dot”jerini“dot”de](http://www.jerini.de); [imgt“dot”cines“dot”fr](http://imgt.cines.fr); và Kabat và các đồng tác giả, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Bộ Y tế Hoa Kỳ (1987), mỗi tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Từ “Dấu chấm” (“dot”) trong các địa chỉ web trên toàn thế giới được tham chiếu ở đây có thể được thay thế bằng dấu “.” khi thích hợp.

Các kháng thể được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ít nhất một kháng thể thuộc vùng hằng định chuỗi nặng (H_c), vùng biến đổi của chuỗi nặng (H_v), vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (L_v) và vùng hằng định chuỗi nhẹ (L_c), trong đó Ab đa dòng, Ab đơn dòng, đoạn và/hoặc các vùng của chúng bao gồm ít nhất một vùng biến đổi của chuỗi nặng (H_v) hoặc vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (L_v) liên kết với một phần của Claudin 6 và có thể được sử dụng để phát hiện kháng nguyên. Các kháng thể cũng có thể là các kháng thể đơn dòng được tạo ra bằng cách gây miễn dịch cho gà. Các chuỗi biến đổi từ các trình tự axit nucleic mã hoá các kháng thể đơn dòng được phân lập có thể được phân lập bằng cách sử dụng các kỹ thuật, chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở, PCR. Các chuỗi biến đổi được phân lập bởi các kỹ thuật này sau đó có thể được đặt trong vector scFv với Fc của người. Theo đó, các kháng thể có thể là các kháng thể có Fc của người và hai cánh tay scFv. Các kháng thể, chẳng hạn như các kháng thể được mô tả trong bản mô tả này và trong toàn bộ bản mô tả này sau đó có thể được biến đổi thành các kháng thể của người hoặc được làm tương thích với người. Các ví dụ về cách thức biến đổi kháng thể, bao gồm cả các kháng thể của gà, có thể được tìm thấy trong, ví dụ, Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G (1988). Reshaping human antibodies for therapy”. *Nature* 332 (6162): 332–323; Tsurushita N, Park M, Pakabunto K, Ong K, Avdalovic A, Fu H, Jia A, Vásquez M, Kumar S. (2004); và “Humanization of a chicken anti-IL-12 monoclonal antibody” *Immunol Methods* 295 (1-2): 9-19; Nishibori

N, Horiuchi H, Furusawa S, Matsuda H. (2006) “Humanization of chicken monoclonal antibody using phage display system” *Mol Immunol.* 43 (6): 634-42, mỗi trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các phương pháp xác định tính đặc hiệu và ái lực của mAb bởi sự ức chế cạnh tranh có thể được tìm thấy trong tài liệu của Harlow, và các đồng tác giả, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1988), Colligan và các đồng tác giả, eds., *Current Protocols in Immunology*, Greene Publishing Assoc. và Wiley Interscience, N.Y., (1992, 1993), và Muller, *Meth. Enzymol.* 92:589 601 (1983), các tài liệu tham khảo này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các kỹ thuật để tạo ra các kháng thể với các trình tự peptit nhỏ mà nhận biết và liên kết với các trình tự đó ở dạng tự do hoặc dạng liên hợp hoặc khi được thể hiện dưới dạng trình tự nguyên sơ trong ngữ cảnh về protein lớn được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các kháng thể này bao gồm các kháng thể chuột, chuột-người và người-người được sản xuất bởi các kỹ thuật tạo dòng tế bào lai hoặc tái tổ hợp được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các kháng thể cũng có thể được sản xuất ở gà, dê, thỏ, hoặc các loài động vật nhỏ khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “vùng liên kết kháng nguyên” dùng để chỉ một phần của phân tử kháng thể chứa các gốc axit amin mà tương tác với kháng nguyên (ví dụ như Claudin 6) và mang lại cho kháng thể tính đặc hiệu và ái lực của nó đối với kháng nguyên. Vùng kháng thể bao gồm cả các gốc axit amin “khung” cần thiết để duy trì cấu hình thích hợp của các gốc liên kết kháng nguyên. Theo một số phương án, vùng liên kết kháng nguyên sẽ có nguồn gốc từ chuột. Theo một số phương án, vùng liên kết kháng nguyên có thể có nguồn gốc từ các loài động vật khác, cụ thể là các loài gặm nhấm chẳng hạn như thỏ, chuột cống hoặc chuột đồng, hoặc các loài chim chẳng hạn như gà. Đã có bằng chứng rằng chức năng liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể được thực hiện bởi các đoạn của kháng thể có chiều dài đầy đủ. Các ví dụ về các đoạn liên kết được bao gồm trong thuật ngữ “phần liên kết kháng nguyên” của kháng thể bao gồm đoạn Fab, đoạn có hoá trị một có các miền VL, VH, CL và CH1; đoạn F(ab)₂, đoạn có hoá trị hai bao gồm hai đoạn Fab được liên kết bởi (các) cầu nối disulfua tại vùng bản lề; đoạn Fd có các miền VH và CH1; đoạn Fv có các miền VL và VH của

cánh tay duy nhất của kháng thể; đoạn dAb hoặc đoạn kháng thể trong miền (Ward và các đồng tác giả, 1989 Nature 341:544-546), bao gồm miền VH; và vùng xác định bổ sung (CDR) được phân lập, đặc biệt là CDR3 (Xem ví dụ Công bố đơn quốc tế số WO03/025019, nội dung của tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Thuật ngữ “Các vùng xác định bổ sung (các CDR)” là dựa trên tính biến đổi trình tự (Wu và Kabat, J. Exp. Med. 132:211-250, 1970). Có sáu CDR—ba CDR nằm ở chuỗi nặng biến đổi, hoặc VH, và thường được chỉ định là H-CDR1, H-CDR2, và H-CDR3, và ba CDR nằm ở chuỗi nhẹ biến đổi, hoặc VL, và thường được chỉ định là L-CDR1, L-CDR2, và L-CDR3 (Kabat và các đồng tác giả, Sequences of Proteins of Immunological Interest, tái bản lần thứ năm, Dịch vụ Y tế Công cộng, Viện Y tế Quốc gia, Bethesda, Md., 1991). “Vùng siêu biến”, “HVR”, hoặc “HV” dùng để chỉ các vùng của miền biến đổi của kháng thể có cấu trúc thay đổi như được định nghĩa bởi Chothia và Lesk (Chothia và Lesk, Mol. Biol. 196:901-917, 1987). Có sáu HVR, ba HVR nằm trong VH (H1, H2, H3) và ba HVR nằm trong VL (L1, L2, L3). Chothia và Lesk dùng để chỉ các HV được bảo toàn về mặt cấu trúc dưới dạng “các cấu trúc liên ứng.” Một phương pháp khác mô tả các vùng tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên đã được đề xuất bởi Lefranc (Lefranc và các đồng tác giả, Developmental & Comparative Immunology 27:55-77, 2003) dựa trên sự so sánh các miền V với các globulin miễn dịch và các thụ thể tế bào T (Lefranc và các đồng tác giả, Developmental & Comparative Immunology 27:55-77, 2003). Vị trí liên kết kháng nguyên cũng có thể được phân định dựa trên “Specificity Determining Residue Usage (SDRU)”, theo Almagro (Almagro, Mol. Recognit. 17:132-43, 2004), trong đó SDRU dùng để chỉ các gốc axit amin của globulin miễn dịch liên quan trực tiếp đến sự tiếp xúc kháng nguyên.

Hơn nữa, mặc dù hai miền của đoạn Fv, VL và VH, được mã hoá bởi các gen riêng biệt một cách tự nhiên, chúng có thể được nối ghép, bằng cách sử dụng các phương pháp tái tổ hợp, bởi một mối liên kết tổng hợp cho phép chúng được tạo ra dưới dạng một chuỗi protein duy nhất trong đó các vùng VL và VH ghép cặp để tạo thành các phân tử có hoạt tính (được gọi là chuỗi đơn Fv (scFv); xem ví dụ như, Bird và các đồng tác giả, 1988 Science 242:423-426; và Huston và các đồng tác giả, 1988 Proc. Nat. Acad. Sci. 85:5879-5883). Các kháng thể chuỗi đơn này được bao gồm bởi thuật ngữ “phần liên kết kháng nguyên” của kháng thể. Các đoạn kháng thể này thu được bằng cách sử dụng các

kỹ thuật thông thường đã được những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến, và có thể được sử dụng theo cách tương tự như các kháng thể nguyên vẹn.

Thuật ngữ “kháng thể được phân lập,” như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ kháng thể về cơ bản là không có các kháng thể khác có các tính đặc hiệu kháng nguyên khác nhau (ví dụ như, kháng thể được phân lập liên kết đặc hiệu với Claudin 6 về cơ bản là không có các kháng thể liên kết đặc hiệu với các kháng nguyên không phải Claudin 6). Hơn thế nữa, kháng thể được phân lập có thể về cơ bản là không có vật liệu tế bào và/hoặc các chất hoá học khác. Kháng thể được phân lập cũng có thể vô trùng hoặc không chứa pyrogen hoặc được bào chế dưới dạng dược phẩm tiêm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, nguồn đối với ADN mã hoá kháng thể không phải của người bao gồm các dòng tế bào mà sản xuất kháng thể, chẳng hạn như các dòng tế bào lai thường được gọi là khối tế bào lai.

“Kháng nguyên” là phân tử hoặc một phần của phân tử có khả năng được liên kết bởi kháng thể mà ngoài ra có khả năng kích thích động vật sản xuất kháng thể có khả năng liên kết với epitop của kháng nguyên đó. Kháng nguyên có thể có một hoặc nhiều hơn một epitop. Phản ứng đặc hiệu được đề cập ở trên có nghĩa là chỉ ra rằng kháng nguyên sẽ phản ứng, một cách có chọn lọc cao, với kháng thể tương ứng của nó và không phải với vô số các kháng thể khác có thể được kích thích bởi các kháng nguyên khác. Theo một số phương án, các kháng nguyên liên kết các kháng thể, các đoạn và các vùng của các kháng thể bao gồm ít nhất 5 axit amin. Theo một số phương án, kháng nguyên là protein Claudin 6 được biểu hiện trên bề mặt của một tế bào hoặc hạt. Theo một số phương án, tế bào này là tế bào nguyên vẹn. Tế bào nguyên vẹn là tế bào chưa bị dung giải hoặc phá vỡ khi sử dụng chất tẩy rửa hoặc các thuốc thử khác. Tế bào đã được xử lý bằng chất tẩy rửa hoặc các thuốc thử khác có thể phá vỡ màng tế bào hoặc đục lỗ trên màng tế bào thì không phải là tế bào nguyên vẹn. Bằng cách biểu hiện thụ thể trên bề mặt của tế bào hoặc hạt, *ví dụ như* hạt mỡ, thụ thể có thể có mặt các epitop cấu hình mặt khác có thể không có mặt nếu protein tinh chế được sử dụng. Một ví dụ được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, chất hỗ trợ không được sử dụng, mặt khác chất hỗ trợ có thể được sử dụng. Theo một số phương án, các hạt được tiêm vào loài chim (*ví dụ như*

gà con) để kích thích sự đáp ứng miễn dịch và tạo ra các kháng thể chống lại protein có mặt trên bề mặt của hạt này. Các hạt phù hợp để tạo các kháng thể được mô tả trong Bảng độc quyền sáng chế Mỹ số: 8,377,691, 7,763,258, 8,158,130 và Công bố đơn sáng chế Mỹ số 20050123563 và 20120195882, mỗi trong số các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Các công bố và bảng độc quyền sáng chế này mô tả sự tạo ra các hạt khác nhau, bao gồm các hạt mỡ, mà có thể được sử dụng để biểu hiện các protein gian màng (ví dụ như các protein màng cấu trúc nhiều nhịp, các kênh ion, và loại tương tự).

Thuật ngữ “epitop” có nghĩa là dùng để chỉ một phần của phân tử bất kỳ có khả năng được nhận biết bởi và được liên kết bởi kháng thể tại một hoặc nhiều vùng liên kết kháng nguyên của Ab. Các epitop thường bao gồm các nhóm bề mặt có hoạt tính hóa học của các phân tử chẳng hạn như các axit amin hoặc các chuỗi bên đường và có các đặc điểm cấu trúc ba chiều cụ thể cũng như các đặc điểm điện thế riêng. Ví dụ về các epitop bao gồm, nhưng không giới hạn ở,

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “kháng thể khảm” bao gồm có hoá trị một, các globulin miễn dịch hoá trị hai hoặc đa hoá trị. Kháng thể khảm có hoá trị một là một dime (HL) được tạo thành bởi chuỗi H khảm được liên kết thông qua các cầu nối disulfua với chuỗi L khảm. Kháng thể khảm hoá trị hai là tetrame (H_2L_2) được tạo thành bởi hai dime HL được liên kết thông qua ít nhất một cầu nối disulfua. Kháng thể khảm đa hoá trị cũng có thể được sản xuất, ví dụ, bằng cách sử dụng vùng C_H mà kết tụ (ví dụ như, từ chuỗi H IgM, hoặc chuỗi μ). Theo một số phương án, các kháng thể chuột và kháng thể khảm, các đoạn và các vùng bao gồm các chuỗi globulin miễn dịch nặng (H) và/hoặc nhẹ (L) riêng lẻ.

Các kháng thể, các đoạn hoặc các dẫn xuất có các chuỗi H và các chuỗi L khảm có tính đặc hiệu liên kết vùng biến đổi giống nhau hoặc khác nhau, cũng có thể được điều chế bằng sự liên kết thích hợp của các chuỗi polypeptit riêng lẻ, theo các bước của phương pháp đã biết, ví dụ như, theo Ausubel ở dưới, Harlow ở dưới, và Colligan ở dưới, nội dung của các tài liệu tham khảo này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Với cách tiếp cận này, các vật chủ biểu hiện các chuỗi H khảm (hoặc các dẫn xuất của nó) được nuôi cấy riêng biệt từ các vật chủ biểu hiện các chuỗi L khảm (hoặc các dẫn xuất của nó), và các chuỗi globulin miễn dịch được thu hồi riêng và sau đó được liên kết lại. Theo cách thay thế, các vật chủ có thể được đồng nuôi cấy và các chuỗi được phép

liên kết một cách tự nhiên trong môi trường nuôi cấy, tiếp đó là thu hồi globulin miễn dịch, đoạn hoặc dẫn xuất được tập hợp lại.

Các tế bào lai được tạo thành bởi sự dung hợp của tế bào tạo ra kháng thể không phải của người, thường là tế bào lá lách của động vật được gây miễn dịch chống lại kháng nguyên tự nhiên hoặc kháng nguyên tái tổ hợp, hoặc đoạn peptit của trình tự protein kháng nguyên. Theo cách thay thế, tế bào tạo ra kháng thể không phải của người có thể là một tế bào lympho B thu được từ máu, lá lách, hạch bạch huyết hoặc mô khác của động vật được gây miễn dịch bằng kháng nguyên.

Đối tác dung hợp thứ hai, mà mang lại chức năng bất tử hoá, có thể là tế bào thuộc dòng tế bào nguyên bào lympho hoặc tế bào khối u tương bào hoặc tế bào u tủy, bản thân nó không phải là tế bào sản xuất kháng thể, mà là tế bào ác tính. Các tế bào đối tác dung hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các khối tế bào lai SP2/0-Ag14, được viết tắt là SP2/0 (ATCC CRL1581) và tế bào u tủy P3X63Ag8 (ATCC TIB9), hoặc các dẫn xuất của nó. Xem, ví dụ như, Ausubel ở dưới, Harlow ở dưới, và Colligan ở dưới, nội dung của các tài liệu tham khảo này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các kháng thể có thể được tạo ra theo các ví dụ được đề xuất trong bản mô tả này. Khi các trình tự được biết, các kháng thể cũng có thể được tạo ra theo các phương pháp đã biết. Các kháng thể cũng có thể được biến đổi sang các loại khác nhau, chẳng hạn như được biến đổi thành các kháng thể IgG của người và loại tương tự. Bằng cách biến đổi các kháng thể thành kháng thể của người, đối tượng người không nên xác định các kháng thể là ngoại lai. Điều này sẽ dẫn đến sự đáp ứng hiệu quả hơn. Sự biến đổi kháng thể IgD không phải của người thành kháng thể IgG của người được biết rõ và có thể được thực hiện thường xuyên khi trình tự nguyên thể được biết. Như được thảo luận ở đây, các kháng thể có thể được biến đổi theo các phương pháp đã biết. Các phương pháp này được mô tả trong, ví dụ, Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G (1988). Reshaping human antibodies for therapy". *Nature* 332 (6162): 332–323; Tsurushita N, Park M, Pakabunto K, Ong K, Avdalovic A, Fu H, Jia A, Vásquez M, Kumar S. (2004); và "Humanization of a chicken anti-IL-12 monoclonal antibodies" *Immunol Methods* 295 (1-2): 9-19; Nishibori N, Horiuchi H, Furusawa S, Matsuda H. (2006) "Humanization of chicken monoclonal antibody using phage display system" *Mol Immunol.* 43 (6): 634-42, mỗi trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Tế bào sản xuất kháng thể góp phần vào các trình tự nucleotit mã hoá vùng liên kết kháng nguyên của kháng thể khảm cũng có thể được sản xuất bởi sự biến đổi của tế bào không phải người, chẳng hạn như loài linh trưởng, hoặc tế bào của người. Ví dụ, tế bào lympho B sản xuất kháng thể có thể bị nhiễm và được biến đổi bởi vi-rút chẳng hạn như vi-rút Epstein-Barr để tạo ra tế bào sản sinh kháng thể bất tử (Kozbor và các đồng tác giả, *Immunol. Today* 4:72-79 (1983)). Theo cách thay thế, tế bào lympho B có thể được biến đổi bằng cách tạo ra gen biến đổi hoặc sản phẩm gen biến đổi, như được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ như, Ausubel ở dưới, Harlow ở dưới, và Colligan ở dưới, nội dung của các tài liệu tham khảo này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Quá trình dung hợp tế bào được thực hiện theo các quy trình tiêu chuẩn được những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực miễn dịch học biết đến. Các dòng tế bào đối tác dung hợp và các phương pháp để dung hợp và chọn lọc các khối tế bào lai và sàng lọc đối với các mAb được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ như, Ausubel ở dưới, Harlow ở dưới, và Colligan ở dưới, nội dung của các tài liệu tham khảo này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

MAb khảm hoặc mAb của chuột đặc hiệu kháng nguyên có thể được sản xuất với số lượng lớn bằng cách tiêm vào khối tế bào lai hoặc các tế bào u tủy chứa gen globulin miễn dịch tiết kháng thể vào khoang phúc mạc của chuột nhắt, và sau một thời gian thích hợp, thu hoạch dịch ổ bụng chứa mAb hiệu giá cao, và phân lập mAb từ đó. Đối với sự sản xuất mAb *in vivo* như vậy bởi khối tế bào lai không phải của chuột nhắt (ví dụ như, chuột cống hoặc người), các tế bào thuộc khối tế bào lai tốt hơn nếu được sinh trưởng trong những con chuột nhắt trụi lông thiếu tuyến ức hoặc chịu chiếu xạ. Theo cách thay thế, các kháng thể có thể được sản xuất bằng cách nuôi cấy khối tế bào lai hoặc các tế bào u tủy chứa gen globulin miễn dịch *in vitro* và phân lập mAb được tiết ra từ môi trường nuôi cấy tế bào hoặc kiểu tái tổ hợp, trong các tế bào nhân thực hoặc tế bào nhân sơ.

Theo một số phương án, kháng thể là MAb liên kết với Claudin 6. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với các axit amin của epitop của Claudin 6. Các epitop được mô tả trong bản mô tả này, chẳng hạn như trong các Bảng được cung cấp trong các hình vẽ và được mô tả trong các Ví dụ. Theo một số phương án, kháng thể liên kết đặc hiệu với các protein và các kháng nguyên được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm trình tự như được đề xuất trong bản mô tả này.

Các trình tự của các kháng thể có thể được biến đổi để tạo ra các kháng thể IgG của người. Sự biến đổi của các trình tự được đề xuất trong bản mô tả này có thể được thay đổi để tạo ra các loại các kháng thể khác. Các CDR cũng có thể được liên kết với các kháng thể, các protein, hoặc các phân tử khác để tạo ra các đoạn kháng thể liên kết với Claudin 6. Các CDR và các trình tự kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này cũng có thể được làm tương thích với người hoặc được sản xuất hoàn toàn từ người theo các phương pháp đã biết. Các trình tự cũng có thể được tạo ra trong các kháng thể khảm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm trình tự axit amin bao gồm trình tự được đề xuất trong bản mô tả này hoặc đoạn kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm một hoặc nhiều trình tự axit amin như được đề xuất trong bản mô tả này, các đoạn liên kết kháng nguyên, của kháng thể, hoặc biến thể IgG của người của kháng thể. “Biến thể IgG của người của kháng thể” dùng để chỉ kháng thể mà đã được biến đổi để trở thành IgG của người khi kháng thể ban đầu không phải là kháng thể IgG của người.

Như được mô tả trong bản mô tả này việc sản xuất các kháng thể với trình tự đã biết là thông thường và có thể được thực hiện theo phương pháp bất kỳ. Theo đó, theo một số phương án, axit nucleic mã hoá kháng thể hoặc đoạn kháng thể được đề xuất. Theo một số phương án, axit nucleic mã hoá trình tự được đề xuất trong bản mô tả này. Các kháng thể cũng có thể được biến đổi thành các kháng thể khảm hoặc các kháng thể của người. Các kháng thể cũng có thể được sử dụng trong các chế phẩm dạng tiêm. Như cũng được mô tả trong bản mô tả này, các kháng thể có thể là các kháng thể được phân lập hoặc các kháng thể biến đổi gen.

. Theo một số phương án, “các dẫn xuất” của các kháng thể, các đoạn, các vùng hoặc các dẫn xuất của chúng, thuật ngữ này bao gồm các protein được mã hoá bởi các gen được cắt ngắn hoặc được biến đổi để tạo ra các loại phân tử có sự tương đồng về mặt chức năng với globulin miễn dịch các đoạn được đề xuất. Những dạng biến đổi này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bổ sung các trình tự di truyền mã hóa cho các protein gây độc tế bào chẳng hạn như các độc tố thực vật và vi khuẩn. Sự biến đổi cũng có thể bao

gồm protein báo cáo, chẳng hạn như thể huỳnh quang hoặc phát quang. Các đoạn và các dẫn xuất có thể được sản xuất theo cách thức bất kỳ.

Các đoạn bao gồm, ví dụ, Fab, Fab', F(ab')₂ và Fv. Các đoạn này thiếu đoạn Fc của kháng thể nguyên vẹn, loại bỏ nhanh chóng hơn khỏi sự tuần hoàn, và có thể có tính liên kết mô không đặc hiệu kém hơn so với kháng thể nguyên vẹn (Wahl và các đồng tác giả, J. Nucl. Med. 24:316-325 (1983)). Các đoạn này được sản xuất từ các kháng thể nguyên vẹn sử dụng các phương pháp được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng cách phân cắt protein phân giải bởi các enzym chẳng hạn như papain (để sản xuất các đoạn Fab) hoặc pepsin (để sản xuất các đoạn F(ab')_f).

Việc xác định các vùng liên kết kháng nguyên này và/hoặc các epitop được nhận biết bởi các Ab được mô tả trong bản mô tả này cung cấp thông tin cần thiết để tạo ra các kháng thể đơn dòng bổ sung có các đặc tính liên kết tương tự và tính hữu dụng trong điều trị hoặc chẩn đoán tương đương với các phương án của đơn này.

Axit nucleic trình tự mã hoá kháng thể được mô tả trong bản mô tả này có thể là ADN hoặc cADN di truyền, hoặc ARN (ví dụ như mARN) mà mã hoá ít nhất một trong số các vùng biến đổi được mô tả trong bản mô tả này. Một giải pháp thay thế thuận tiện cho việc sử dụng các đoạn gen nhiễm sắc thể là nguồn của ADN mã hoá đoạn liên kết kháng nguyên vùng V là việc sử dụng cADN cho cấu trúc của các gen globulin miễn dịch khảm, ví dụ như, như được báo cáo bởi Liu và các đồng tác giả (Proc. Natl. Acad. Sci., USA 84:3439 (1987) và J. Immunology 139:3521 (1987), các tài liệu tham khảo này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Việc sử dụng cADN đòi hỏi rằng các yếu tố biểu hiện gen thích hợp cho tế bào chủ được kết hợp với gen để đạt được sự tổng hợp protein mong muốn. Việc sử dụng các trình tự cADN có ưu điểm so với các trình tự hệ gen (mà chứa các intron), ở chỗ các trình tự cADN có thể được biểu hiện trong vi khuẩn hoặc các vật chủ khác mà thiếu các hệ thống cắt nối ARN thích hợp.

Ví dụ, cADN mã hoá đoạn liên kết kháng nguyên vùng V có thể phát hiện, liên kết với, hoặc làm trung hoà kháng nguyên Claudin 6 có thể được cung cấp sử dụng các phương pháp đã biết dựa trên việc sử dụng các trình tự axit amin được đề xuất trong bản mô tả này. Bởi vì mã di truyền bị thoái hóa, nhiều hơn một codon có thể được sử dụng để mã hóa một axit amin cụ thể (Watson, và các đồng tác giả, ở dưới). Bằng cách sử dụng mã di truyền, một hoặc nhiều oligonucleotit khác nhau có thể được xác định, mỗi

oligonucleotit trong số đó sẽ có khả năng mã hoá axit amin. Trên thực tế, xác suất mà một oligonucleotit cụ thể sẽ tạo thành trình tự mã hóa thực sự có thể được ước tính bằng cách xem xét các mối quan hệ ghép cặp bazơ bất thường và tần suất mà một codon cụ thể thực sự được sử dụng (để mã hoá axit amin cụ thể) trong các tế bào nhân thực hoặc tế bào nhân sơ biểu hiện kháng thể hoặc đoạn. “Các quy tắc sử dụng codon” như vậy được bộc lộ bởi Lathe, và các đồng tác giả, *J. Molec. Biol.* 183:1 12 (1985). Bằng cách sử dụng “các quy tắc sử dụng codon” của Lathe, một oligonucleotit đơn, hoặc một tập hợp các oligonucleotit, chứa trình tự nucleotit “có thể xảy ra nhất” theo lý thuyết có khả năng mã hoá các trình tự vùng hằng định hoặc vùng biến đổi của kháng thể được xác định.

Các vùng biến đổi được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp với loại bất kỳ của vùng hằng định bao gồm vùng hằng định của kháng thể người hoặc vùng hằng định của kháng thể chuột. Gen người mã hóa vùng hằng định (C) của các kháng thể, các đoạn và các vùng có thể là có nguồn gốc từ thư viện gan bào thai người, bởi các phương pháp đã biết. Các gen thuộc các vùng C của người có thể là có nguồn gốc từ tế bào của người bất kỳ bao gồm các tế bào mà biểu hiện và sản xuất các globulin miễn dịch ở người. Vùng C_H ở người có thể là có nguồn gốc từ bất kỳ trong số các lớp hoặc các isotyp đã biết trong các chuỗi H ở người, bao gồm gamma, μ , α , δ hoặc ϵ , và các kiểu phụ của chúng, chẳng hạn như G1, G2, G3 và G4. Do isotyp chuỗi H chịu trách nhiệm về các chức năng hiệu ứng khác nhau của kháng thể, việc lựa chọn vùng C_H sẽ được hướng dẫn bởi các chức năng hiệu ứng mong muốn, chẳng hạn như hoạt tính cố định bổ thể, hoặc hoạt tính gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC). Tốt hơn nếu, vùng C_H có nguồn gốc từ gamma 1 (IgG1), gamma 3 (IgG3), gamma 4 (IgG4), hoặc μ (IgM). Vùng C_L của người có thể có nguồn gốc từ isotyp, kappa hoặc lamda chuỗi L của người.

Các gen mã hoá các vùng C globulin miễn dịch ở người có thể thu được từ các tế bào của người bởi các kỹ thuật tạo dòng tiêu chuẩn (Sambrook, và các đồng tác giả (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Tái bản lần thứ hai, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989) và Ausubel và các đồng tác giả, eds. Current Protocols in Molecular Biology (1987 1993)). Các gen vùng C của người có sẵn từ các dòng vô tính đã biết chứa các gen đại diện cho hai lớp của các chuỗi L, năm lớp của các chuỗi H và các lớp phụ của chúng. Các đoạn kháng thể khảm, chẳng hạn như $F(ab')_2$ và Fab, có thể được điều chế bằng cách thiết kế gen chuỗi H thể khảm được cắt ngắn một

cách thích hợp. Ví dụ, gen thể khảm mã hoá phần chuỗi H của đoạn $F(ab')_2$ sẽ bao gồm các trình tự ADN mã hoá miền CH_1 và vùng bản lề của chuỗi H, tiếp đó là codon dừng tĩnh tiến để tạo ra phân tử bị cắt ngắn.

Nói chung, các kháng thể chuột, người hoặc chuột và khảm, các đoạn và các vùng của các kháng thể này được mô tả trong bản mô tả này được sản xuất bởi bằng cách tạo dòng các đoạn ADN mã hoá các vùng liên kết kháng nguyên chuỗi H và L của kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên Claudin 6, và nối ghép các đoạn ADN này với các đoạn ADN mã hoá các vùng C_H và C_L , theo tương ứng, để sản xuất các gen mã hoá globulin miễn dịch ở chuột, người hoặc khảm.

Do đó, theo một số phương án, gen thể khảm đã dung hợp được tạo ra bao gồm đoạn ADN thứ nhất mã hoá ít nhất vùng liên kết kháng nguyên có nguồn gốc không phải từ người, chẳng hạn như vùng V được sắp xếp lại theo chức năng với đoạn nối (J), được liên kết với đoạn ADN thứ hai mã hoá ít nhất một phần của vùng C của người.

Vì vậy, cADN mã hoá các vùng V và C của kháng thể, phương pháp sản xuất kháng thể khảm theo một số phương án được mô tả trong bản mô tả này bao gồm một số bước, như được ví dụ minh hoạ dưới đây: 1. phân lập ARN thông tin (mARN) từ dòng tế bào sản xuất kháng thể kháng kháng nguyên Claudin 6 và từ các kháng thể bổ sung tùy ý cung cấp các vùng hằng định chuỗi nặng và chuỗi nhẹ; tạo dòng và sản xuất cADN từ đó; 2. chuẩn bị thư viện cADN có chiều dài đầy đủ từ mARN đã được tinh chế mà từ đó các đoạn gen vùng V và/hoặc C thích hợp của các gen chuỗi L và H có thể: (i) được xác định bằng các đoạn dò thích hợp, (ii) được giải trình tự, và (iii) được tạo ra tương thích với một đoạn gen C hoặc V từ một kháng thể khác đối với kháng thể khảm; 3. Tạo cấu trúc chuỗi H hoặc L hoàn chỉnh mã hoá các trình tự bằng cách liên kết giữa các đoạn gen vùng V đặc hiệu được tạo dòng với gen vùng C được tạo dòng, như được mô tả ở trên; 4. Biểu hiện và sản xuất các chuỗi L và H trong các vật chủ được chọn, bao gồm cả tế bào nhân sơ và tế bào nhân thực để tạo ra các kháng thể chuột-chuột, người-chuột, người-người hoặc chuột người.

Một đặc điểm chung của tất cả các gen chuỗi H và L globulin miễn dịch và các mARN được mã hoá của chúng là vùng J. Các vùng J của chuỗi H và L có các trình tự khác nhau, nhưng tồn tại mức độ tương đồng cao về trình tự (lớn hơn 80%) giữa mỗi nhóm, đặc biệt là gần vùng C. Mức độ tương đồng này được khai thác trong phương pháp

này và các trình tự liên ứng của các vùng J của chuỗi H và L có thể được sử dụng để thiết kế các oligonucleotit để sử dụng làm các đoạn nối với mục đích đưa các vị trí giới hạn hữu ích vào vùng J cho liên kết tiếp theo của các đoạn vùng V với các đoạn vùng C của người.

Các vector cADN vùng C được điều chế từ các tế bào của người có thể được biến đổi bằng cách gây đột biến hướng vào vị trí để đặt một vị trí giới hạn ở vị trí tương tự trong trình tự của người. Ví dụ, người có kỹ năng có thể tạo dòng vùng C chuỗi kappa ở người hoàn chỉnh (C_k) và vùng C chuỗi gamma-1 ở người hoàn chỉnh ($C_{\gamma-1}$). Trong trường hợp này, phương pháp thay thế dựa trên các dòng vùng C của bộ gen là nguồn cho các vector vùng C sẽ không cho phép những gen này được biểu hiện trong các hệ vi khuẩn trong đó các enzym cần thiết để loại bỏ các trình tự xen đoạn là không có. Các đoạn vùng V được tạo dòng được loại bỏ và liên kết với các vector vùng C chuỗi L hoặc H. Theo cách thay thế, vùng $C_{\gamma-1}$ của người có thể được biến đổi bằng cách đưa vào một codon kết thúc do đó tạo ra một trình tự gen mã hoá phần chuỗi H của phân tử Fab. Các trình tự mã hoá với các vùng V và C đã liên kết sau đó được chuyển vào các phương tiện biểu hiện thích hợp để biểu hiện trong các vật chủ thích hợp, tế bào nhân sơ hoặc tế bào nhân thực.

Hai trình tự ADN mã hoá được cho là “liên kết có thể thực hiện được” nếu sự liên kết này mang lại một trình tự có thể dịch mã liên tục mà không thay đổi hoặc làm gián đoạn khung đọc bộ ba. Trình tự mã hoá ADN được liên kết có thể thực hiện được với một phân tử biểu hiện gen nếu sự liên kết này mang lại chức năng thích hợp của phân tử biểu hiện gen đó để mang lại sự biểu hiện của trình tự mã hoá.

Các phương tiện biểu hiện bao gồm các plasmit hoặc các vector khác. Được ưu tiên trong số này là các phương tiện mang trình tự chuỗi C_H hoặc C_L hoàn chỉnh về mặt chức năng của người có các vị trí giới hạn thích hợp được thiết kế để có thể dễ dàng chèn trình tự chuỗi V_H hoặc V_L bất kỳ có các đầu kết dính thích hợp vào đó. Do đó, các phương tiện chứa trình tự chuỗi C_H hoặc C_L của người đóng vai trò là phân tử trung gian để biểu hiện bất kỳ chuỗi H hoặc L hoàn chỉnh mong muốn nào trong vật chủ thích hợp bất kỳ.

Kháng thể khảm, chẳng hạn như kháng thể chuột-người hoặc người-người, thông thường sẽ được tổng hợp từ các gen được điều khiển bởi các gen khởi động nhiễm sắc thể có nguồn gốc từ các vùng V chuỗi H và chuỗi L của chuột được sử dụng trong các cấu

trúc; sự ghép nối thường xảy ra giữa vị trí cho mỗi nối trong vùng J của chuột và vị trí nhận mỗi nối trước vùng C của người và cũng tại các vùng mỗi nối xảy ra trong vùng C của người; quá trình polyadenyl hóa và kết thúc phiên mã xảy ra tại các vị trí nhiễm sắc thể tự nhiên xuôi dòng về phía các vùng mã hóa của người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trừ khi có chỉ dẫn khác, thuật ngữ “khoảng” được dự định có nghĩa là $\pm 5\%$ giá trị mà nó thay đổi. Do đó, khoảng 100 có nghĩa là từ 95 đến 105.

Theo một số phương án, các kháng thể được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng để phát hiện sự có mặt của kháng nguyên. Kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng trong phương tiện hoặc phương pháp bất kỳ để phát hiện sự có mặt của kháng nguyên.

Thuật ngữ “được tinh chế” có liên quan đến kháng thể dùng để chỉ kháng thể mà về cơ bản là không có vật liệu khác liên kết với phân tử trong môi trường tự nhiên của nó. Ví dụ, protein tinh chế về cơ bản là không có vật liệu tế bào hoặc các protein khác từ tế bào hoặc mô mà nó được tạo ra từ đó. Thuật ngữ này dùng để chỉ các dạng chế phẩm trong đó protein đã phân lập đủ độ tinh khiết để được phân tích, hoặc độ tinh khiết ít nhất 70% đến 80% (trọng lượng/trọng lượng), độ tinh khiết ít nhất 80%-90% (trọng lượng/trọng lượng), độ tinh khiết 90-95%; và, độ tinh khiết ít nhất 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% (trọng lượng/trọng lượng). Theo một số phương án, kháng thể được tinh chế.

Các thuật ngữ “sự liên kết đặc hiệu,” “liên kết đặc hiệu,” và thuật ngữ tương tự, có nghĩa là hai hoặc nhiều phân tử tạo thành một phức hợp có thể đo được dưới các điều kiện sinh lý học hoặc điều kiện thử nghiệm và có tính chọn lọc. Kháng thể hoặc protein liên kết kháng nguyên hoặc phân tử khác được cho là “liên kết đặc hiệu” với protein, kháng nguyên, hoặc epitop nếu, trong các điều kiện được lựa chọn thích hợp, sự liên kết như vậy về cơ bản không bị ức chế, trong khi cùng một lúc sự liên kết không đặc hiệu bị ức chế. Sự liên kết đặc hiệu được đặc trưng bởi ái lực cao và có tính chọn lọc đối với hợp chất, protein, epitop, hoặc kháng nguyên. Sự liên kết không đặc hiệu thường có ái lực thấp. Sự liên kết trong các kháng thể IgG ví dụ thường được đặc trưng bởi ái lực ít nhất khoảng 10^{-7} M hoặc cao hơn, chẳng hạn như ít nhất khoảng 10^{-8} M hoặc cao hơn, hoặc ít nhất khoảng 10^{-9} M hoặc cao hơn, hoặc ít nhất khoảng 10^{-10} hoặc cao hơn, hoặc ít nhất

khoảng 10^{-11} M hoặc cao hơn, hoặc ít nhất khoảng 10^{-12} M hoặc cao hơn. Thuật ngữ này cũng có thể áp dụng trong trường hợp, ví dụ như, miền liên kết kháng nguyên là đặc hiệu với epitop cụ thể mà không được mang bởi nhiều kháng nguyên, trong trường hợp kháng thể hoặc protein liên kết kháng nguyên mang miền liên kết kháng nguyên nói chung sẽ không liên kết với các kháng nguyên khác. Theo một số phương án, thuốc thử bắt giữ có K_d nhỏ hơn hoặc bằng 10^{-9} M, 10^{-10} M, hoặc 10^{-11} M đối với đối tác liên kết của nó (ví dụ như kháng nguyên). Theo một số phương án, thuốc thử bắt giữ có K_a lớn hơn hoặc bằng 10^9 M⁻¹ đối với đối tác liên kết của nó.

Các kháng thể nguyên vẹn, còn được gọi là các globulin miễn dịch, điển hình là các protein được glycosyl hoá tetrame bao gồm hai chuỗi nhẹ (L) mỗi chuỗi xấp xỉ 25 kDa, và hai chuỗi nặng (H) mỗi chuỗi xấp xỉ 50 kDa. Hai loại chuỗi nhẹ, được gọi là lamda và kapa, tồn tại trong các kháng thể. Tùy thuộc vào trình tự axit amin của miền hằng định của các chuỗi nặng, các globulin miễn dịch được phân vào năm lớp chính: A, D, E, G, và M, và một vài lớp trong số này có thể được chia thành các lớp phụ (các isotyp), ví dụ như, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, và IgA2. Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm miền biến đổi (V) đầu tận cùng N (VL) và miền hằng định (C) (CL). Mỗi chuỗi nặng bao gồm miền (V) đầu tận cùng N (VH), ba hoặc bốn miền C (CH), và vùng bản lề. Miền CH gần nhất với VH được chỉ định CH1. Các miền VH và VL gồm có bốn vùng chứa các trình tự bảo tồn tương đối được đặt tên là các vùng khung (FR1, FR2, FR3, và FR4), tạo thành giàn khung cho ba vùng của các trình tự siêu biến (các vùng xác định bổ sung, các CDR). Các CDR chứa hầu hết các gốc chịu trách nhiệm cho các tương tác đặc hiệu của kháng thể hoặc protein liên kết kháng nguyên với kháng nguyên. Các CDR được gọi là CDR1, CDR2, và CDR3. Theo đó, các phần tử cấu tạo CDR trên chuỗi nặng được gọi là H1, H2, và H3, trong khi các phần tử cấu tạo CDR chuỗi nhẹ được gọi là L1, L2, và L3. CDR3 là nguồn đa dạng phân tử lớn nhất trong kháng thể hoặc protein liên kết vị trí liên kết kháng nguyên. H3, ví dụ, có thể ngắn bằng hai gốc axit amin hoặc dài hơn 26 axit amin. Các cấu trúc tiểu đơn vị và các cấu hình ba chiều của các lớp khác nhau của các globulin miễn dịch được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Để xem xét cấu trúc kháng thể, xem Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Eds. Harlow và các đồng tác giả, 1988. Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận biết rằng mỗi cấu trúc tiểu đơn vị, ví dụ như, cấu trúc CH, VH, CL, VL, CDR, và/hoặc FR, bao gồm các đoạn hoạt tính. Ví dụ, các đoạn hoạt tính có thể bao gồm một phần của tiểu

đơn vị VH, VL, hoặc CDR liên kết với kháng nguyên, tức là, đoạn liên kết kháng nguyên, hoặc một phần của tiểu đơn vị CH liên kết với và/hoặc hoạt hoá thụ thể Fc và/hoặc phần bổ sung.

Ngoài các đoạn được mô tả trong bản mô tả này, các ví dụ không hạn chế về các đoạn liên kết được bao gồm trong thuật ngữ “kháng thể đặc hiệu kháng nguyên” được sử dụng ở đây bao gồm: (i) đoạn Fab, đoạn có hoá trị một gồm có các miền VL, VH, CL và CH1; (ii) đoạn F(ab')₂, đoạn có hoá trị hai bao gồm hai đoạn Fab được liên kết bởi cầu nối disulfua tại vùng bản lề; (iii) đoạn Fd gồm có các miền VH và CH1; (iv) đoạn Fv gồm có các miền VL và VH thuộc cánh tay duy nhất của kháng thể, (v) đoạn dAb, bao gồm miền VH; và (vi) CDR được phân lập. Hơn nữa, mặc dù hai miền của đoạn Fv, VL và VH, được mã hóa bởi các gen riêng biệt, chúng có thể được nối ghép kiểu tái tổ hợp bởi một cầu nối tổng hợp, tạo ra một chuỗi protein duy nhất trong đó các miền VL và VH ghép cặp để tạo thành các phân tử có hoá trị một (được gọi là chuỗi đơn Fv (scFv)). Mỗi liên kết được sử dụng phổ biến nhất là peptit (Gly4Ser)₃ 15 gốc, nhưng các mối liên kết khác cũng được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các kháng thể chuỗi đơn cũng được dự định là được bao gồm trong các thuật ngữ “kháng thể hoặc protein liên kết kháng nguyên,” hoặc “đoạn liên kết kháng nguyên” của kháng thể. Kháng thể cũng có thể là kháng thể đa dòng, kháng thể đơn dòng, kháng thể khảm, đoạn liên kết kháng nguyên, đoạn Fc, các kháng thể chuỗi đơn, hoặc các dẫn xuất bất kỳ của chúng.

Các kháng thể này có thể thu được bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường được biết đến với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và được mô tả trong bản mô tả này, và các đoạn được sử dụng theo cách tương tự như các kháng thể nguyên vẹn. Tính đa dạng kháng thể được tạo ra bởi nhiều gen dòng mầm mã hóa các miền biến đổi và một loạt các sự kiện soma. Các sự kiện soma bao gồm sự tái tổ hợp của các đoạn gen biến đổi với tính đa dạng (D) và các đoạn gen nối ghép (J) để tạo thành miền VH hoàn chỉnh, và sự tái tổ hợp của các đoạn gen biến đổi và nối ghép để tạo thành miền VL hoàn chỉnh. Bản thân quá trình tái tổ hợp là không chính xác, dẫn đến việc mất hoặc bổ sung các axit amin tại các điểm nối ghép V(D)J. Các cơ chế đa dạng này xảy ra trong tế bào B đang phát triển trước khi tiếp xúc với kháng nguyên. Sau quá trình kích thích kháng nguyên, các gen kháng thể được biểu hiện trong các tế bào B trải qua quá trình đột biến soma. Dựa trên số lượng ước tính của các đoạn gen dòng mầm, sự tái tổ

hợp ngẫu nhiên của các đoạn này và sự ghép cặp VH-VL ngẫu nhiên, có thể sản xuất được tối đa $1,6 \times 10^7$ các kháng thể khác nhau (Fundamental Immunology, Tái bản lần thứ 3 (1993), ed. Paul, Raven Press, New York, N.Y.). Khi các quá trình khác góp phần vào tính đa dạng của kháng thể (chẳng hạn như đột biến soma) được xem xét, có ý kiến cho rằng có thể tạo ra được tối đa 1×10^{10} các kháng thể khác nhau (Immunoglobulin Genes, Tái bản lần thứ hai (1995), eds. Jonio và các đồng tác giả, Academic Press, San Diego, Calif.). Do có nhiều quá trình liên quan đến việc tạo ra tính đa dạng của kháng thể, nên ít có khả năng là các kháng thể đơn dòng có nguồn gốc độc lập có cùng tính đặc hiệu kháng nguyên sẽ có các trình tự axit amin giống hệt nhau.

Kháng thể hoặc các phân tử protein liên kết kháng nguyên có khả năng tương tác đặc hiệu với các kháng nguyên, các epitop, hoặc các phân tử khác được mô tả trong bản mô tả này có thể được sản xuất bởi các phương pháp đã được những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Ví dụ, các kháng thể đơn dòng có thể được sản xuất bằng cách tạo các khối tế bào lai theo các phương pháp đã biết. Các khối tế bào lai được tạo thành theo cách thức này sau đó có thể được sàng lọc bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn, chẳng hạn như thử nghiệm chất hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym (ELISA) và phân tích cảm biến sinh học, để xác định một hoặc nhiều các khối tế bào lai mà sản xuất kháng thể tương tác đặc hiệu với phân tử hoặc hợp chất đang được quan tâm.

Thay thế cho việc điều chế các khối tế bào lai tiết ra kháng thể đơn dòng, kháng thể đơn dòng với polypeptit có thể được xác định và được phân lập bằng cách sàng lọc thư viện globulin miễn dịch tổ hợp tái tổ hợp (ví dụ như, thư viện hiển thị thể thực khuẩn kháng thể) với polypeptit được mô tả trong bản mô tả này để nhờ đó phân lập các thành viên trong thư viện globulin miễn dịch liên kết với polypeptit. Các kỹ thuật và các bộ kit có sẵn trên thị trường để tạo ra và sàng lọc các thư viện hiển thị thể thực khuẩn được biết đến phổ biến với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, các ví dụ về các phương pháp và các thuốc thử đặc biệt thích hợp để sử dụng trong việc tạo ra và sàng lọc các thư viện hiển thị kháng thể hoặc protein liên kết kháng nguyên có thể được tìm thấy trong tài liệu. Do đó, các epitop được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để sàng lọc đối với các kháng thể khác mà có thể được sử dụng trị liệu, chẩn đoán hoặc làm công cụ nghiên cứu.

Cách sử dụng, các chế phẩm, và bộ kit chứa các kháng thể

Trong khi, kháng thể được phân lập liên kết với epitop trên protein Claudin 6, hoặc protein khác được mô tả trong bản mô tả này, và thể hiện các hoạt tính điều trị hoặc ức chế Claudin 6 in vitro và/hoặc in vivo, các kháng thể hoặc các đoạn liên kết kháng nguyên của chúng, có khả năng ức chế chức năng của Claudin 6, thích hợp làm chất điều trị và dự phòng để điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng liên quan đến Claudin 6 ở người và động vật. Các tình trạng này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dạng lành tính và dạng di căn của bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư buồng trứng (*ví dụ như* ung thư biểu mô buồng trứng), các bệnh ung thư cơ quan sinh sản (bệnh ung thư vú, cổ tử cung, tinh hoàn, tử cung và nhau thai), bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư ống mật, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư da, bệnh ung thư đầu và cổ, sacôm, và các khối u tế bào mầm, trong số các loại bệnh khác.

Theo một số phương án, các phương pháp bao gồm bước sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị hoặc phòng ngừa của một hoặc nhiều các kháng thể đơn dòng hoặc các đoạn liên kết kháng nguyên của các kháng thể được mô tả trong bản mô tả này cho một đối tượng dễ bị mắc bệnh hoặc đối tượng đang biểu hiện tình trạng bệnh trong đó Claudin 6 được biết là đã gây ra bệnh lý được quan sát. Có thể sử dụng dạng hoạt tính bất kỳ của kháng thể, bao gồm, nhưng không giới hạn ở các đoạn Fab và F(ab')₂.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, bệnh lý liên quan đến Claudin 6 dùng để chỉ các tình trạng do chức năng hoặc chức năng sai lệch của thụ thể Claudin 6 gây ra. Các tình trạng này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dạng lành tính và dạng di căn của bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư buồng trứng (*ví dụ như* ung thư biểu mô buồng trứng), các bệnh ung thư cơ quan sinh sản (bệnh ung thư vú, cổ tử cung, tinh hoàn, tử cung và nhau thai), bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư ống mật, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư da, bệnh ung thư đầu và cổ, sacôm, các khối u tế bào mầm, và bệnh lý tương tự.

Theo một số phương án, các kháng thể được sử dụng tương thích với loại đối tượng nhận sao cho sự đáp ứng miễn dịch với các MAb không dẫn đến thời gian bán hủy tuần hoàn ngắn không thể chấp nhận được hoặc gây kích thích sự đáp ứng miễn dịch với các MAb ở đối tượng. Theo một số phương án, các MAb được sử dụng biểu hiện một số

chức năng phụ chẳng hạn như liên kết với các thụ thể Fc của đối tượng và kích hoạt các cơ chế gây độc tế bào (ADCC) qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể.

Việc điều trị cho các cá thể có thể bao gồm bước cho sử dụng một lượng có hiệu quả điều trị của các kháng thể được mô tả trong bản mô tả này. Các kháng thể có thể được cung cấp trong bộ kit như được mô tả ở dưới. Các kháng thể có thể được sử dụng hoặc được dùng một mình hoặc kết hợp với thuốc điều trị, giảm đau hoặc chẩn đoán khác. Khi cung cấp cho bệnh nhân kháng thể, hoặc đoạn kháng thể, có khả năng liên kết với Claudin 6, hoặc kháng thể có khả năng bảo vệ kháng Claudin 6, bệnh lý ở bệnh nhân tiếp nhận, liều lượng thuốc được sử dụng sẽ khác nhau tùy thuộc vào các yếu tố như tuổi, cân nặng, chiều cao, giới tính, tình trạng bệnh lý chung, tiền sử bệnh tật của bệnh nhân, v.v.

Các chất dẫn phù hợp và công thức chế phẩm và phương thức đóng gói của chúng được mô tả, ví dụ, trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Tái bản lần thứ 21, Troy, D. ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2005) Chương 40 và 41). Các phương pháp dược lý bổ sung có thể được sử dụng để kiểm soát thời gian tác dụng. Các chế phẩm giải phóng có kiểm soát có thể đạt được thông qua việc sử dụng các polyme để tạo phức chất hoặc hấp thụ các hợp chất. Một phương pháp khả thi khác để kiểm soát thời gian tác dụng của các chế phẩm phóng thích có kiểm soát là đưa các hợp chất vào trong các hạt của vật liệu polyme như các polyeste, poly axit amin, hydrogel, poly (axit lactic) hoặc các copolyme etylen vinylaxetat. Theo cách thay thế, thay vì kết hợp các tác nhân này trong các hạt polyme, có thể bẫy các vật liệu này dưới dạng các bao vi nang được điều chế, ví dụ, bằng kỹ thuật polyme hóa giữa hai bề mặt phân cách, ví dụ, hydroxymethylxenluloza hoặc các bao vi nang gelatin và các bao vi nang poly(metylmethaxylat), theo tương ứng, hoặc trong các hệ phân phối dược chất dạng keo, ví dụ, liposom, vi cầu albumin, vi nhũ tương, các hạt nano, và bao nang nano hoặc trong dịch nhũ tương thô.

Nói chung, nếu sử dụng một liều kháng thể cho toàn thân, có mong muốn là cung cấp cho đối tượng nhận một liều lượng của kháng thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 ng/kg-100 ng/kg, 100 ng/kg-500 ng/kg, 500 ng/kg-1 ug/kg, 1 ug/kg-100 ug/kg, 100 ug/kg-500 ug/kg, 500 ug/kg-1 mg/kg, 1 mg/kg-50 mg/kg, 50 mg/kg-100 mg/kg, 100 mg/kg-500 mg/kg (trọng lượng cơ thể của đối tượng nhận), mặc dù có thể sử dụng liều

lượng thấp hơn hoặc cao hơn. Các liều lượng thấp như khoảng 1,0 mg/kg có thể được mong đợi là cho thấy một số hiệu quả. Tốt hơn nếu, khoảng 5 mg/kg là một liều lượng chấp nhận được, mặc dù mức liều lượng tối đa khoảng 50 mg/kg là cũng được ưu tiên đặc biệt để sử dụng điều trị. Theo cách thay thế, việc dùng một lượng cụ thể của kháng thể có thể được đưa ra mà không dựa trên cân nặng của bệnh nhân chẳng hạn như lượng nằm trong khoảng 1 ug-100 ug, 1 mg-100 mg, hoặc 1 gm-100 gm. Ví dụ, việc sử dụng đặc hiệu tại chỗ có thể áp dụng cho khoang hoặc ổ của cơ thể chẳng hạn như phương thức dùng trong khớp, trong phế quản, trong ổ bụng, trong bao nang, trong sụn, trong khoang, trong khoang cơ thể, trong tiêu não, trong não thất, trong kết tràng, trong cổ tử cung, trong dạ dày, trong gan, trong cơ tim, trong xương, trong xương chậu, trong màng ngoài tim, trong màng bụng, trong màng phổi, trong tuyến tiền liệt, trong phổi, trong trực tràng, trong thượng thận, trong võng mạc, trong cột sống, trong bao hoạt dịch, trong ngực, trong tử cung, trong bàng quang, trong thương tổn, âm đạo, trực tràng, má, dưới lưỡi, trong mũi hoặc qua da.

Các chế phẩm chứa kháng thể được mô tả trong bản mô tả này có thể được bào chế để sử dụng cho đường ngoài tiêu hoá (tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch) hoặc đường dùng khác bất kỳ, đặc biệt là ở dạng dung dịch lỏng hoặc hỗn dịch. Công thức chế phẩm này cũng có thể phù hợp với công thức chế phẩm dạng tiêm. Theo một số phương án, công thức chế phẩm dạng tiêm này là vô trùng. Theo một số phương án, công thức chế phẩm dạng tiêm này không chứa pyrogen. Theo một số phương án, công thức chế phẩm không chứa các kháng thể khác liên kết với các kháng nguyên khác ngoài kháng nguyên được mô tả trong bản mô tả này.

Kháng thể, có khả năng điều trị tình trạng liên quan đến hoạt tính của Claudin 6 hoặc sử dụng để điều trị bệnh lý liên quan đến Claudin 6, được nhằm mục đích là được cung cấp cho các đối tượng với lượng đủ để ảnh hưởng đến việc giảm, tiêu tan hoặc cải thiện trong triệu chứng hoặc bệnh lý liên quan đến Claudin 6. Bệnh lý như vậy bao gồm bệnh ung thư lành tính hoặc di căn, ví dụ, bệnh ung thư buồng trứng (*ví dụ như*, ung thư biểu mô buồng trứng), bệnh ung thư cơ quan sinh sản (bệnh ung thư vú, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tử cung, hoặc bệnh ung thư nhau thai), bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư ống mật, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư ruột kết,

bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư da, bệnh ung thư đầu và cổ, sacôm, hoặc khối u tế bào mầm, trong đối tượng.

Một lượng được cho là đủ hoặc “lượng có hiệu quả điều trị” để “tác động” đến việc giảm các triệu chứng nếu liều lượng, đường dùng và lịch dùng thuốc của tác nhân là đủ để ảnh hưởng đến sự đáp ứng như vậy. Các đáp ứng đối với việc sử dụng kháng thể có thể được đo bằng cách phân tích các mô, cơ quan hoặc tế bào bị ảnh hưởng của đối tượng như bằng kỹ thuật hình ảnh hoặc bằng cách phân tích ex vivo các mẫu mô. Một tác nhân có ý nghĩa sinh lý nếu sự có mặt của nó dẫn đến sự thay đổi có thể phát hiện được trong sinh lý của bệnh nhân tiếp nhận. Theo một số phương án, lượng dùng là lượng có hiệu quả điều trị nếu đó là một lượng có thể được sử dụng để điều trị, cải thiện hoặc ngăn chặn dạng lành tính và dạng di căn của bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư buồng trứng (*ví dụ như*, ung thư biểu mô buồng trứng), các bệnh ung thư cơ quan sinh sản (bệnh ung thư vú, cổ tử cung, tinh hoàn, tử cung và nhau thai), bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư ống mật, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư da, bệnh ung thư đầu và cổ, sacôm, và các khối u tế bào mầm, bằng cách, ví dụ, nhưng không giới hạn ở điều biến chức năng Claudin 6, điều chỉnh tính toàn vẹn của mỗi nối chặt chẽ trong tế bào do Claudin 6 làm trung gian, và cách thức tương tự. Theo một số phương án, kháng thể hoặc tác nhân điều trị không liên kết với các protein claudin khác, chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở claudin 9, claudin 3, và/hoặc claudin 4. Theo một số phương án, kháng thể là đặc hiệu với Claudin 6.

Các kháng thể có thể được tạo công thức chế phẩm theo các phương pháp đã biết để bào chế các chế phẩm được dùng, nhờ đó các vật liệu này, hoặc các dẫn xuất chức năng của chúng, được kết hợp cùng với chất dẫn chất mang được dùng. Việc điều trị có thể được đưa ra với lịch trình liều duy nhất, hoặc lịch trình đa liều trong đó một đợt điều trị chính có thể là gồm 1-10 liều riêng biệt, tiếp đó là các liều khác được đưa ra trong các khoảng thời gian tiếp theo cần thiết để duy trì và hoặc củng cố sự đáp ứng, ví dụ, trong 1-4 tháng đối với liều thứ hai và nếu cần, (các) liều tiếp theo sau một vài tháng. Các ví dụ về lịch trình điều trị phù hợp bao gồm: (i) 0, 1 tháng và 6 tháng, (ii) 0, 7 ngày và 1 tháng, (iii) 0 và 1 tháng, (iv) 0 và 6 tháng, hoặc các lịch trình khác đủ để tạo ra các đáp ứng

mong muốn được mong đợi là làm giảm các triệu chứng bệnh, hoặc giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Các bộ kit cũng được đề xuất rất hữu ích để thực hiện các phương án được mô tả trong bản mô tả này. Các bộ kit này bao gồm vật chứa thứ nhất chứa hoặc được đóng gói cùng với các kháng thể được mô tả ở trên. Bộ kit cũng có thể bao gồm một vật chứa khác chứa hoặc được đóng gói cùng với các dung dịch cần thiết hoặc thuận tiện cho việc thực hiện các phương án. Các vật chứa có thể được làm bằng thủy tinh, nhựa hoặc giấy bạc và có thể là lọ, chai, túi nhỏ, ống, túi lớn, v.v. Bộ kit cũng có thể chứa thông tin bằng văn bản, chẳng hạn như quy trình thực hiện các phương án hoặc thông tin phân tích, chẳng hạn như lượng thuốc thử có trong phương tiện vật chứa thứ nhất. Vật chứa có thể nằm trong một dụng cụ chứa khác, ví dụ như hộp hoặc túi, cùng với thông tin bằng văn bản.

Còn một khía cạnh khác được đề xuất trong bản mô tả này là bộ kit để phát hiện protein Claudin 6 trong mẫu sinh học. Bộ kit này bao gồm một vật chứa chứa một hoặc nhiều kháng thể liên kết với epitop của protein Claudin 6 và hướng dẫn sử dụng kháng thể với mục đích liên kết với protein Claudin 6 để tạo thành phức hợp miễn dịch học và phát hiện sự tạo thành của phức hợp miễn dịch học sao cho sự có mặt hoặc không có mặt của phức hợp miễn dịch tương quan với sự có mặt hoặc không có mặt của protein Claudin 6 trong mẫu này. Các ví dụ về các vật chứa bao gồm các tấm nhiều giếng cho phép phát hiện đồng thời protein Claudin 6 trong nhiều mẫu.

Theo một số phương án, các kháng thể liên kết với protein Claudin 6 được đề xuất. Theo một số phương án, các kháng thể, chẳng hạn như kháng thể đơn dòng hoặc ScFv, liên kết với epitop trên Claudin 6 mà các gốc liên kết của nó bao gồm T33, N38, D68, P74, D76, D146, V152, A153, E154, Q156, R158, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của nó, được đề xuất. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với epitop trên Claudin 6 mà chứa các gốc E48, D68, P74, D76, và R158 của Claudin 6. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với epitop trên Claudin 6 mà chứa các gốc T33, N38, E48, D76, A153, E154, Q156, và R158 của Claudin 6. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với epitop của Claudin 6 mà chứa các gốc N38, E48, Y67, P74, D76, D146, V152, E154, Q156, và R158 trên Claudin 6. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với epitop của Claudin 6 mà chứa các gốc E48, Y67, Q156, và R158 của Claudin 6. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với epitop của Claudin 6 mà chứa gốc Q156.

Theo một số phương án, kháng thể được phân lập. Theo một số phương án, kháng thể liên kết đặc hiệu. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với protein Claudin 6 được gấp cuộn đúng. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với protein Claudin 6 trong màng tế bào. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với protein Claudin 6 mà nằm trong màng tế bào trong tế bào nguyên vẹn. Theo một số phương án, kháng thể ức chế hoặc làm trung hoà chức năng của protein Claudin 6. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “làm trung hoà” có nghĩa là hoạt tính hoặc chức năng của protein được ức chế. Theo một số phương án, kháng thể ức chế sự điều chỉnh tính toàn vẹn của mối nối chặt chẽ do Claudin 6 làm trung gian. Theo một số phương án, kháng thể được sử dụng làm nhóm chức nhắm đích để phân phối chất điều trị khác cho các tế bào biểu hiện (*ví dụ như* các tế bào khối u) đến Claudin 6. Theo một số phương án, kháng thể Claudin 6 là một phần của liệu pháp đa đặc hiệu, trong đó một phần của phân tử liên kết với Claudin 6 và một phần khác của tác nhân điều trị liên kết với một đích khác. Theo một số phương án, phần còn lại là phân tử liên kết CD3 (*ví dụ như* kháng thể CD3) hoặc một phân tử khác mà tạo điều kiện cho liệu pháp ADC, ADCC, hoặc CAR-T. Sự ức chế có thể hoàn toàn hoặc một phần. Theo một số phương án, hoạt tính hoặc chức năng của protein bị ức chế ít nhất 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, hoặc 99%. Phần trăm ức chế có thể được dựa trên chức năng hoặc hoạt tính của protein khi không có mặt kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể ức chế các tương tác hoặc chức năng được tạo điều kiện bởi Claudin 6.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm trình tự như được đề xuất trong bản mô tả này hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm CDR chuỗi nặng hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó được mô tả trong bản mô tả này. Chuỗi nặng có thể là một hoặc nhiều trong số các chuỗi nặng được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, các phương pháp điều trị, ức chế hoặc cải thiện bệnh lý liên quan đến Claudin 6 được đề xuất. Theo một số phương án, các phương pháp bao gồm bước cho đối tượng sử dụng kháng thể được mô tả trong bản mô tả này hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này để điều trị, ức chế hoặc cải thiện bệnh lý liên quan đến Claudin 6. Theo một số phương án, bệnh lý này là bệnh ung thư lành tính hoặc

di căn, ví dụ, bệnh ung thư buồng trứng (*ví dụ như*, ung thư biểu mô buồng trứng), bệnh ung thư cơ quan sinh sản (bệnh ung thư vú, cổ tử cung, tinh hoàn, tử cung, nội mạc tử cung hoặc nhau thai), bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư ống mật, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư phổi (*ví dụ như* ung thư biểu mô tuyến phổi), bệnh ung thư da, bệnh ung thư đầu và cổ, sacôm, hoặc khối u tế bào mầm.

Theo một số phương án, các kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này được cho đối tượng sử dụng dưới dạng phân tử axit nucleic mã hoá kháng thể. Theo một số phương án, phân tử axit nucleic là phân tử ADN, ARN, hoặc phân tử mARN mã hoá kháng thể. Phân tử axit nucleic có thể được phân phối dưới dạng bất kỳ phù hợp để thể hiện *in vivo*, chẳng hạn như vector virus, plasmid, phân tử axit nucleic mạch thẳng, và dạng tương tự. Theo một số phương án, kháng thể được sản xuất bởi phân tử axit nucleic có thể hoạt động như một loại vắc xin hoặc kháng thể tuần hoàn mà được sử dụng để xác định và tiêu diệt các tế bào biểu hiện Claudin 6. Sự biểu hiện của kháng thể có thể được kéo dài hoặc sự biểu hiện có kiểm soát được kích thích. Không bị ràng buộc vào bất kỳ lý thuyết nào, theo một số phương án, đối tượng phát triển bệnh ung thư biểu hiện Claudin 6 sẽ được điều trị bằng kháng thể tuần hoàn mà sẽ nhận biết tế bào bệnh ung thư. Do đó, theo một số phương án, kháng thể sẽ được phân phối bởi phân tử axit nucleic có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn chặn sự phát triển của bệnh ung thư. Theo một số phương án, phân tử axit nucleic mã hoá kháng thể được tích hợp vào bộ gen của tế bào của đối tượng để sự biểu hiện này tồn tại lâu dài. Các ví dụ về các vector virus mà có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, AAV, AV, các vector retroviral tích hợp vào bộ gen, và vector tương tự.

Theo một số phương án, các phương pháp phát hiện sự có mặt hoặc không có mặt của Claudin 6 trong mẫu được đề xuất, phương pháp bao gồm bước cho mẫu tiếp xúc với một hoặc nhiều kháng thể được mô tả trong bản mô tả này bước phát hiện sự liên kết với kháng nguyên Claudin 6 bởi kháng thể. Theo một số phương án, bước phát hiện sự liên kết này cho thấy sự có mặt kháng nguyên Claudin 6; hoặc sự không có mặt trong bước phát hiện sự liên kết với kháng nguyên Claudin 6 cho thấy sự không có mặt của kháng nguyên Claudin 6. Bước phát hiện có thể được thực hiện bởi phương pháp bất kỳ đã biết,

chẳng hạn như sử dụng cảm biến sinh học, ELISA, thử nghiệm bánh sandwich, và phương pháp tương tự. Tuy nhiên, theo một số phương án, phương pháp bao gồm bước phát hiện sự có mặt của protein trong điều kiện không biến tính. Các điều kiện không biến tính có thể được sử dụng để protein quan tâm được phát hiện ở dạng nguyên vẹn hoặc được gấp cuộn đúng.

Theo một số phương án, các phương pháp xác định kháng thể thử nghiệm liên kết với epitop trên protein Claudin 6, được đề xuất, phương pháp này bao gồm bước cho kháng thể thử nghiệm tiếp xúc với epitop trên protein Claudin 6 và xác định xem liệu kháng thể thử nghiệm này có liên kết với epitop. Theo một số phương án, bước xác định này bao gồm việc xác định xem liệu kháng thể thử nghiệm này có liên kết với protein và có bị ức chế cạnh tranh bởi kháng thể chứa trình tự như được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, bước xác định này bao gồm việc gây đột biến một hoặc nhiều gốc của epitop hoặc protein và xác định sự liên kết của kháng thể thử nghiệm với epitop đột biến, trong đó nếu đột biến làm giảm sự liên kết của kháng thể thử nghiệm so với epitop không bị đột biến, thì kháng thể thử nghiệm được coi là liên kết với epitope đó.

Theo một số phương án, các phương pháp gây kích thích đáp ứng miễn dịch chống lại kháng nguyên Claudin 6 được đề xuất, các phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng dùng kháng nguyên Claudin 6 trong các điều kiện đủ để tạo ra đáp ứng miễn dịch. Theo một số phương án, kháng nguyên Claudin 6 được phân phối dưới dạng phân tử axit nucleic mã hoá kháng nguyên Claudin 6. Như được thảo luận ở đây, theo một số phương án, các phương pháp bao gồm cho đối tượng dùng hạt mỡ chứa kháng nguyên Claudin 6 để kích thích đáp ứng miễn dịch. Theo một số phương án, các kháng thể được tạo ra bởi đáp ứng miễn dịch được phân lập. Các kháng thể sau đó có thể được tạo dòng, được phân lập và/hoặc nếu không thì được biến đổi như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, đối tượng là gà.

Theo một số phương án về các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này, kháng thể là kháng thể bất kỳ hoặc đoạn kháng thể như được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm trình tự V_H và trình tự V_L trình tự như được nêu trong bảng sau:

:

IM Ab ID	V _H	V _L
136	AVTLDESGGGLQTPGGVLSLVCKA SGFSFSSYDMGWVRQAPGKGLEW VASIYSSASSTYYAPAVKGRATITR DNGQSTVRLQLNNLRAEDTGTYYC AKAAGRTRYRGWATYIADSIDAWG HGTEVIVSS (SEQ ID NO: 2)	ALTQPSSVSANPGESVEITCSGD SSWYGYGWYQQKSPGSAPVTLI YESGKRPSDIPSRFSGSTSGSTAT LTITGVQADDEAVYYCGSADSN SIGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 3)
171	AVTLDESGGGLQTPGGALSLVCKA SGFDFSSYAMNWVRQAPGKGLEW VAGIGSTGSSTGYGPAVKGRATISR DNGQSTLRLQLNNLRAEDTAIYYC AKSVGNGNSWSGYIATSIDAWGHG TEVIVSS (SEQ ID NO: 4)	ALTQPSSVSANLGGTVKLTCSG GSSGYGWYQQKSPGSAPVTVIY SNDKRPSDIPSRFSGSLSGSTGTL TITGVQADDEAVYFCGSTDNSY VGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 5)
172	AVTLDESGGGLQTPGGALSLVCKG SGFSISSYTMQWVRQAPGKGLEWV AGIYSGSRTYYGAAVQGRATISR DNGQSTVRLQLNNLRAEDTGTYYCA KSSYCTAWTGCDVYAGGSIDAWG HGTEVIVSS (SEQ ID NO: 6)	ALTQPSSVSATPGGTVEITCSGD SSDDGSYYYGWYQQKSPGSAP VTVIYSNDKRPSIPSRFSGSASG STATLTITGVQADDEAVYFCGS YDSSTGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 7)
173	AVTLDESGGGLQTPGGALSLVCKA SGFTFSSYSMFVRRAPGKGLEWV AGIDSGSTTFYGS AVKGRATISRDN GQSTVRLQLNNLRAEDTATYYCAK DAYGYCGWSGCSADSIDAWGHGT EVIVSS (SEQ ID NO: 8)	ALTQPSSVSANPGGTVEITCSGG NNYYGWYQQKSPGSAPVTVIY YNDKRPSDIPSRFSGSKSGSTGT LTITGVQADDEAVYFCGGWDSS GGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 9)
179	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAA SGFSFSSYDMGWVRQAPGKGLEW VASIYSSASSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKAAGRTRYRGWATYIADSIDAW	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS GDSSWYGYGWYQQKPGQAPVL VIYESGKRPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGSAD SNSIGIFGGGTKLTVL (SEQ ID

	GQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 10)	NO: 11)
180	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFDFSSYAMNWVRQAPGKGLEW VAGIGSTGSSTGYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKSVGNGNSWSGYIATSIDAWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO: 12)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS GGSSGYGWYQQKPGQAPVLVI YSNDKRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGSTDN SYVGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 13)
181	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFSISSYTMQWVRQAPGKGLEWV AGIYSGSRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KSSYCTAWTGCDVYAGGSIDAWG QGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 14)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS GDDGSYYYGWYQQKPGQAPVL VIYSNDKRPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGSYD SSTGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 15)
182	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYSMFVVRQAPGKGLEWV AGIDSGSTTFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KDAYGYCGWSGCSADSIDAWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 16)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS GGNNYYGWYQQKPGQAPVLVI YYNDKRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGGWDS SGGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 17)
271	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKSVGNGNSWSGYIATSIDAWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO: 18)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS GGSGSYGWYQQKPGQAPVLVI YGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGSADS STNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 19)
272	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEW VAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKSVGNGNSWSGYIATSIDAWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO: 20)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS GGSGSYGWYQQKPGQAPVTVI YGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGSADS STNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 21)
CH-	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS

HAM F5- 1HA Q	SGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKSVGNNGNSWSGYVATSIDAWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 103)	GGSGSYGWYQQKPGQAPVLVI YGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGSADS STNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 104)
CH- HAM F5- 1HB F	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAA SGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEW VAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKSVGSGVSWSGYVATSIDAWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 105)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS AGSGLYGWYQQKPGQAPVLVI YGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGSADS STNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 106)
CH- HAM F5- 1HB G	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAA SGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEW VAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKSMGSGVSWSGYVATSIDAWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 107)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS AGSGLYGWYQQKPGQAPVLVI YGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGSADS STNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 108)
CH- HAM F5- 1HFJ	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAA SGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEW VAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKSMGSGVSWSGYVATSIDVWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 109)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS AGSGLYGWYQQKPGQAPVLVI YGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGSADS STNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 110)
CH- HAM F5- 1HE P	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAA SGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEW VAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKSVGSGVSWSGYVATSLDAWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 111)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS AGSGLYGWYQQKPGQAPVLVI YGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGSADS STNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 112)
CH- HAM F5-	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAA SGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEW VAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISR	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS GGSGSYGWYQQKPGQAPVLVI YGTYKRPSGIPERFSGSSSGTTV

1HF B	DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKSMGSGVSWSGYVATSIDAWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 113)	TLTISGVQAEDEADYYCGSADS STNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 114)
CH- HAM F5- 1HH R	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAA SGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEW VAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKSMGSGVSWSGYVATSLDVWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 115)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS GGSGSYGWYQQKPGQAPVLVI YGTYKRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGSADS STNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 116)
CH- HAM F5- 1HH P	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAA SGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEW VAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKSVGSGVSWSGYVATSLDVWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 117)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS GGSGSYGWYQQKPGQAPVLVI YGTYKRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGSADS STNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 118)
CH- HAM F5- 1HG T	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAA SGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEW VAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKSVGSGVSWSGYVATSLDVWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS AGSGLYGWYQQKPGQAPVLVI YGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTV TLTISGVQAEDEADYYCGSNDA STNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 120)
35- N1F0 9- 1HA	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAA SGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEW VAGIGSSGIYTHYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKSPGDSDWCGWAGYGIYSCRV AGFIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 121)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS GGYNHGYGWYQQKPGQAPVL VIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTT VTLTISGVQAEDEADYYCGGYD SSAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 122)
35- N2H 07- 1HA	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAA SGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEW VAGIYSSGSYTFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCS GGSGSYGYGWYQQKPGQAPV LVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGT TVTLTISGVQAEDEADYYCGSE

CAKGTGYCDWSGWCYSGAANIDA WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 123)	DSSSGAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 124)
--	--

Như được đề xuất trong bản mô tả này, sáng chế cũng đề xuất các biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất các peptit mà ít nhất, hoặc khoảng, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%. Theo một số phương án, protein bao gồm trình tự mà tương đồng ít nhất, hoặc khoảng, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% với các trình tự được bộc lộ trong bản mô tả này được đề xuất. Theo một số phương án, các trình tự hoặc các biến thể có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9 đột biến thể so với các trình tự được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, đột biến thể là đột biến thể bảo toàn. Theo một số phương án, đột biến hoặc đột biến thể là nằm ở vùng khuôn của chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng. Theo một số phương án, đột biến thể là nằm ở các vùng CDR, chẳng hạn như CDR1, CDR2, hoặc CDR3. Theo một số phương án, đột biến hoặc đột biến thể là nằm ở CDR1 và không nằm ở CDR2 hoặc CDR3. Theo một số phương án, chuỗi nặng bao gồm các đột biến thể hoặc các dạng thay đổi trong vùng khuôn và không nằm trong các vùng CDR như được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các protein chuỗi nặng được đề xuất trong đó trình tự này tương đồng ít nhất, hoặc khoảng 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% với SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, với điều kiện rằng trình tự này bao gồm trình tự axit amin thứ nhất hoặc CDR thứ nhất được chọn từ nhóm gồm có: các SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, 95, 139, 141, 143, hoặc 145; trình tự axit amin thứ hai hoặc CDR thứ hai được chọn từ nhóm gồm có: 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, 102, 140, 142, 144, hoặc 146; và trình tự axit amin thứ ba hoặc CDR thứ ba được chọn từ nhóm gồm có: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92, hoặc 97. Do đó, theo một số phương án, các CDR của các chuỗi nặng không phải là các biến thể của các trình tự được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm chuỗi V_H gồm có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, hoặc SEQ ID NO: 123, hoặc biến thể của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các protein chuỗi nhẹ trong đó trình tự này tương đồng ít nhất hoặc khoảng 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% với SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, hoặc SEQ ID NO: 124, với điều kiện là trình tự này bao gồm trình tự axit amin thứ nhất hoặc CDR thứ nhất được chọn từ nhóm gồm có: các SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93, hoặc 98; trình tự axit amin thứ hai hoặc CDR thứ hai được chọn từ nhóm gồm có: 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88, hoặc 99; và trình tự axit amin thứ ba hoặc CDR thứ ba được chọn từ nhóm gồm có: 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94. Do đó, theo một số phương án, các CDR của các chuỗi nặng này không phải là các biến thể của các trình tự được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm chuỗi V_L gồm có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, hoặc SEQ ID NO: 124, hoặc biến thể của nó.

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm chuỗi V_H và V_L gồm có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 2 và SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 và SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 và SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 và SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 và SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 và SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 và SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 và SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 và SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20 và SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 103 và SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105 và SEQ ID

NO: 106, SEQ ID NO: 107 và SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109 và SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111 và SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113 và SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115 và SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117 và SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119 và SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121 và SEQ ID NO: 122, hoặc SEQ ID NO: 123 và SEQ ID NO: 123.

Theo một số phương án, trình tự này tương đồng hoặc tương đồng ít nhất 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, hoặc 99% với trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm trình tự V_H, V_L, và/hoặc CDR được đề xuất trong bản mô tả này. Các trình tự này cũng có thể là biến thể nếu nó có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9 đột biến thể, đột biến mất đoạn, hoặc đột biến xen đoạn. Theo một số phương án, đoạn thể (đột biến) này là đột biến thể bảo tồn.

Theo một số phương án, các CDR của các peptit hoặc các kháng thể là như sau:

ID#	LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
136	CSGDSS WYGYG (SEQ ID NO: 22)	IYESGKR P (SEQ ID NO: 23)	CGSADSN SIGIF (SEQ ID NO: 24)	GFSFSSYD MGWV (SEQ ID NO: 25)	VASIYSSA SSTYYA (SEQ ID NO: 26)	CAKAAGR TYRGWAT YIADSIDA (SEQ ID NO: 27)
171	CSGGSS GYG (SEQ ID NO: 28)	IYSNDK RP (SEQ ID NO: 29)	CGSTDNS YVGIF (SEQ ID NO: 30)	GFDFSSY AMNWV (SEQ ID NO: 31)	VAGIGST GSSTGYG (SEQ ID NO: 32)	CAKSVGN GNSWSGY IATSIDA (SEQ ID NO: 33)
172	CSGDSS DDGSYY YG (SEQ ID NO: 34)	IYSNDK RP (SEQ ID NO: 29)	CGSYDSS TGIF (SEQ ID NO: 36)	GFSISSYT MQWV (SEQ ID NO: 37)	VAGIYSG SRTYYG (SEQ ID NO: 38)	CAKSSYC TAWTGCD VYAGGSI DA (SEQ ID NO: 39)
173	CSGGNN YYG (SEQ ID	IYYNDK RP (SEQ ID NO:	CGGWDS SGGIF (SEQ ID	GFTFSSYS MFWV (SEQ ID	VAGIDSG STTFYG (SEQ ID	CAKDAYG YCGWSGC SADSIDA

	NO: 40)	41)	NO: 42)	NO: 43)	NO: 44)	(SEQ ID NO: 45)
179	CSGDSS WYGYG (SEQ ID NO: 22)	IYESGKR P (SEQ ID NO: 23)	CGSADSN SIGIF (SEQ ID NO: 24)	GFSFSSYD MGWV (SEQ ID NO: 25)	VASIYSSA SSTYYA (SEQ ID NO: 26)	CAKAAGR TYRGWAT YIADSIDA (SEQ ID NO: 27)
55	CSGGSS GYG (SEQ ID NO: 28)	IYSNDK RP (SEQ ID NO: 29)	CGSTDNS YVGIF (SEQ ID NO: 30)	GDFDSSY AMNWV (SEQ ID NO: 31)	VAGIGST GSSTGYA (SEQ ID NO: 46)	CAKSVGN GNSWSGY IATSIDA (SEQ ID NO: 33)
181	CSGDDG SYYYG (SEQ ID NO: 47)	IYSNDK RP (SEQ ID NO: 29)	CGSYDSS TGIF (SEQ ID NO: 36)	GFSISSYT MQWV (SEQ ID NO: 37)	VAGIYSG SRTYYA (SEQ ID NO: 48)	CAKSSYC TAWTGCD VYAGGSI DA (SEQ ID NO: 39)
182	CSGGNN YYG (SEQ ID NO: 40)	IYYNDK RP (SEQ ID NO: 41)	CGGWDS SGGIF (SEQ ID NO: 42)	GFTFSSYS MFWV (SEQ ID NO: 43)	VAGIDSG STTFYA (SEQ ID NO: 49)	CAKDAYG YCGWSGC SADSIDA (SEQ ID NO: 45)
271	CSGGSG SYG (SEQ ID NO: 50)	IYGTKN RP (SEQ ID NO: 51)	CGSADSS TNAGIF (SEQ ID NO: 52)	GFTFSSYA MSWV (SEQ ID NO: 53)	VAGISSSG RYTGYA (SEQ ID NO: 54)	CAKSVGN GNSWSGY IATSIDA (SEQ ID NO: 33)
272	CSGGSG SYG (SEQ ID NO: 50)	IYGTKN RP (SEQ ID NO: 51)	CGSADSS TNAGIF (SEQ ID NO: 52)	GFTFSSYA MNWV (SEQ ID NO: 55)	VAGISSSG RYTGYA (SEQ ID NO: 54)	CAKSVGN GNSWSGY IATSIDA (SEQ ID NO: 33)

Theo một số phương án, các CDR của các peptit hoặc các kháng thể là như sau:

ID#	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
VH- CH- HAM F5- 1HU	SYAMS (SEQ ID NO: 56)	GISSSG RYTGYA DSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGNNGNSW SGYIATSI DA (SEQ ID NO: 57)	SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSSTNA GI (SEQ ID NO: 60)
VH- CH- HAM F5- 1HA Q	SYAMS (SEQ ID NO: 56)	GISSSG RYTGYA DSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGNNGNSW SGYVATSI DA (SEQ ID NO: 61)	SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSSTNA GI (SEQ ID NO: 60)
VH- CH- HAM F5- 1HB F	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSG RYTGYA DSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGSGVSW SGYVATSI DA (SEQ ID NO: 63)	SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSSTNA GI (SEQ ID NO: 60)
VH- CH- HAM F5- 1HB G	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSG RYTGYA DSVKG (SEQ ID NO: 125)	SMGSGVSW SGYVATSI DA (SEQ ID NO: 65)	SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSSTNA GI (SEQ ID NO: 60)
VH- CH- HAM F5-	SYAMN (SEQ ID NO:	GISSSG RYTGYA DSVKG (SEQ	SMGSGVSW SGYVATSI DV (SEQ ID NO:	SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSSTNA GI (SEQ ID NO: 60)

1HF J	62)	ID NO: 125)	66)			
VH- CH- HAM F5- 1HE P	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSG RYTGIA DSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGSGVSW SGYVATSL DA (SEQ ID NO: 67)	SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSSTNA GI (SEQ ID NO: 60)
VH- CH- HAM F5- 1HF B	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSG RYTGIA DSVKG (SEQ ID NO: 125)	SMGSGVSW SGYVATSI DA (SEQ ID NO: 65)	SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58)	GTYKRPS (SEQ ID NO: 68)	GSADSSTNA GI (SEQ ID NO: 60)
VH- CH- HAM F5- 1HH R	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSG RYTGIA DSVKG (SEQ ID NO: 125)	SMGSGVSW SGYVATSL DV (SEQ ID NO: 126)	SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58)	GTYKRPS (SEQ ID NO: 68)	GSADSSTNA GI (SEQ ID NO: 60)
VH- CH- HAM F5- 1HH P	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSG RYTGIA DSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGSGVSW SGYVATSL DV (SEQ ID NO: 69)	SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58)	GTYKRPS (SEQ ID NO: 68)	GSADSSTNA GI (SEQ ID NO: 60)
VH- CH- HAM F5- 1HG T	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSG RYTGIA DSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGSGVSW SGYVATSL DV (SEQ ID NO: 69)	SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSNDASTNA GI (SEQ ID NO: 70)

VH- 35- N1F 09- 1HA	SYGMS (SEQ ID NO: 71)	GIGSSG IYTHYA DSVKG (SEQ ID NO: 72)	SPGDSDBC GWAGYGIY SCRVAGFI DA (SEQ ID NO: 73)	SGGYNGHYG (SEQ ID NO: 74)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GGYDSSAGI (SEQ ID NO: 75)
VH- 35- N2H 07- 1HA	GYAMS (SEQ ID NO: 76)	GIYSSG SYTFYA DSVKG (SEQ ID NO: 77)	GTGYCDWS GWCYSGAA NIDA (SEQ ID NO: 78)	SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSEDSSSGA GI (SEQ ID NO: 79)
VH- 30- 08F 12- 1CA	SYDMG (SEQ ID NO: 80)	SIYSSA SSTYYA PAVKG (SEQ ID NO: 81)	AAGRTRYRG WATYIADS IDA (SEQ ID NO: 82)	SGDSSWYGY G (SEQ ID NO: 83)	ESGKRPS (SEQ ID NO: 84)	GSADNSIG I (SEQ ID NO: 85)
VH- 30- 18G 01- 1CA	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GIGSTG SSTGYG PAVKG (SEQ ID NO: 86)	SVGNNGNSW SGYIATSI DA (SEQ ID NO: 57)	SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87)	SNDKRPS (SEQ ID NO: 88)	GSTDNSYVG I (SEQ ID NO: 89)
VH- 30- 19B 06- 1CA	SYTMQ (SEQ ID NO: 90)	GIYSGS RTYYGA AVQG (SEQ ID NO: 91)	SSYCTAWT GCDVYAGG SIDA (SEQ ID NO: 92)	SGDSSDDGS YYYG (SEQ ID NO: 93)	SNDKRPS (SEQ ID NO: 88)	GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94)
VH- 30-	SYSMF (SEQ	GIDSGS TTFYGS	DAYGYCGW SGCSADSI	SGGNYYG (SEQ ID	YNDKRPS (SEQ ID	GGWDSSGGI (SEQ ID

20D	ID	AVKG	DA (SEQ	NO: 98)	NO: 99)	NO: 100)
10-	NO:	(SEQ	ID NO:			
1CA	95)	ID NO:	97)			
		96)				
VH-	SYAMN	GISSSG	SVGNGNSW	SGGSGSYG	GTNKRPS	GSADSSTNA
CHA	(SEQ	RYTGIA	SGYIATSI	(SEQ ID	(SEQ ID	GI (SEQ
MF5	ID	DSVKG	DA (SEQ	NO: 58)	NO: 59)	ID NO:
-	NO:	(SEQ	ID NO:			60)
1HQ	62)	ID NO:	57)			
		101)				
30-	SYAMN	GIGSTG	SVGNGNSW	SGGSSGYG	SNDKRPS	GSTDNSYVG
18G	(SEQ	SSTGYA	SGYIATSI	(SEQ ID	(SEQ ID	I (SEQ ID
01-	ID	DSVKG	DA (SEQ	NO: 87)	NO: 88)	NO: 89)
1HA	NO:	(SEQ	ID NO:			
	62)	ID NO:	57)			
		102)				

Theo một số phương án, chuỗi V_H bao gồm một hoặc nhiều CDR được chọn từ các bảng được nêu trong bản mô tả này hoặc từ nhóm gồm có: GFSFSSY (SEQ ID NO: 139); YSSASSTY (SEQ ID NO: 140); AAGR TYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); GFDFSSY (SEQ ID NO: 141); GSTGSS (SEQ ID NO: 142); SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); GFSISSY (SEQ ID NO: 143); YSGSR (SEQ ID NO: 144); SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); GFTFSSY (SEQ ID NO: 145); DSGST (SEQ ID NO: 146); DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24); GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); CAKAAGR TYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYG (SEQ ID NO: 32); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); CSGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 34); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37);

VAGIYSGSRITYYG (SEQ ID NO: 38); CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); GFTFSSYSMFV (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYG (SEQ ID NO: 44); CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24); GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); CAKAAGRITYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); GFDFFSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYA (SEQ ID NO: 46); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); CSGDDGSYYYG (SEQ ID NO: 47); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRITYYA (SEQ ID NO: 48); CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); GFTFSSYSMFV (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYA (SEQ ID NO: 49); CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKR (SEQ ID NO: 51); CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); GFTFSSYAMSWV (SEQ ID NO: 53); VAGISSSGRYTG (SEQ ID NO: 54); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKR (SEQ ID NO: 51); CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); GFTFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 55); VAGISSSGRYTG (SEQ ID NO: 54); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33), SYAMS (SEQ ID NO: 56); GISSSGRYTGADSVKG (SEQ ID NO: 101); SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); SVGNGNSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 61); SYAMN (SEQ ID NO: 62); SVGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 63); GISSSGRYTGADSVKG (SEQ ID NO: 101); SMGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65); SMGSGVSWSGYVATSIDV (SEQ ID NO: 66); SVGSGVSWSGYVATSLDA (SEQ ID NO: 67); SMGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65); SMGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 126); SVGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69); SVGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69); SYGMS (SEQ ID NO: 71); GIGSSGIYTHYADSVKG (SEQ ID NO: 72); SPGDSDWCGWAGYGIYSCR VAGFIDA (SEQ ID NO: 73); GYAMS (SEQ ID NO:

76); GIYSSGSYTFYADSVKG (SEQ ID NO: 77); GTGYCDWSGWCYSGAANIDA (SEQ ID NO: 78); SYDMG (SEQ ID NO: 80); SIYSSASSTYYAPAVKG (SEQ ID NO: 81); AAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); GIGSTGSSTGYGPAVKG (SEQ ID NO: 86); SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); SYTMQ (SEQ ID NO: 90); GIYSGSRITYYGAAVQG (SEQ ID NO: 91); SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); SYSMF (SEQ ID NO: 95); GIDSGSTTFYGSAAVKG (SEQ ID NO: 96); DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); GIGSTGSSTGYADSVKG (SEQ ID NO: 102); hoặc SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57).

Theo một số phương án, chuỗi V_H gồm các CDR của:

1H. GFSFSSY (SEQ ID NO: 139); YSSASSTY (SEQ ID NO: 140); và AAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); hoặc

2H. GFDFSSY (SEQ ID NO: 141); GSTGSS (SEQ ID NO: 142); và SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); hoặc

3H. GFSISSY (SEQ ID NO: 143); YSGSR (SEQ ID NO: 144); và SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); hoặc

4H. GFTFSSY (SEQ ID NO: 145); DSGST (SEQ ID NO: 146); và DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); hoặc

5H. GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); và CAKAAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27); hoặc

6H. GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYG (SEQ ID NO: 32); và CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); hoặc

7H. GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRITYYG (SEQ ID NO: 38); và CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); hoặc

8H. GFTFSSYSMFV (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYG (SEQ ID NO: 44); và CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); hoặc

9H. GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); và CAKAAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27); hoặc

10H. GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYA (SEQ ID NO: 46); và CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); hoặc

11H. GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRITYA (SEQ ID NO: 48); và CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); hoặc

12H. GFTFSSYSMFVW (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYA (SEQ ID NO: 49); và CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); hoặc

13H. GFTFSSYAMSWV (SEQ ID NO: 53); VAGISSSGRYTGya (SEQ ID NO: 54); và CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); hoặc

14H. GFTFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 55); VAGISSSGRYTGya (SEQ ID NO: 54); và CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); hoặc

15H. SYAMS (SEQ ID NO: 56); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); hoặc

16H. SYAMS (SEQ ID NO: 56); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SVGNGNSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 61); hoặc

17H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SVGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 63); hoặc

18H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SMGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65); hoặc

19H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SMGSGVSWSGYVATSIDV (SEQ ID NO: 66); hoặc

20H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SVGSGVSWSGYVATSLDA (SEQ ID NO: 67); hoặc

21H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SMGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65); hoặc

22H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SMGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 126); hoặc

23H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SVGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69); hoặc

24H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SVGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69); hoặc

25H. SYGMS (SEQ ID NO: 71); GIGSSGIYTHYADSVKG (SEQ ID NO: 72); và SPGDSDWCGWAGYGIYSCR VAGFIDA (SEQ ID NO: 73); hoặc

26H. GYAMS (SEQ ID NO: 76); GIYSSGSYTFYADSVKG (SEQ ID NO: 77); và GTGYCDWSGWCYSGAANIDA (SEQ ID NO: 78); hoặc

27H. SYDMG (SEQ ID NO: 80); SIYSSASSTYYAPAVKG (SEQ ID NO: 81); và AAGR TYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); hoặc

28H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GIGSTGSSTGYGPAVKG (SEQ ID NO: 86); và SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); hoặc

29H. SYTMQ (SEQ ID NO: 90); GIYSGSRTYYGAAVQG (SEQ ID NO: 91); và SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); hoặc

30H. SYSMF (SEQ ID NO: 95); GIDSGSTTFYGS AVKG (SEQ ID NO: 96); và DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); hoặc

31H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); hoặc

32H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GIGSTGSSTGYADSVKG (SEQ ID NO: 102); và SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57).

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm chuỗi V_L gồm có trình tự của:

IM Ab ID	V _L
136	ALTQPSSVSANPGESVEITCSGDSSWYGWYQQKSPGSAPVTLIYESGKR PSDIPSRFSGSTSGSTATLTITGVQADDEAVYYCGSADSN SIGIFGAGTTL TVL (SEQ ID NO: 3)
171	ALTQPSSVSANLGGTVKLTCSGGSSGYGWYQQKSPGSAPVTVIYSNDKRPS DIPSRFSGSLSGSTGTLTITGVQADDEAVYFCGSTDNSYVGIFGAGTTLTV L (SEQ ID NO: 5)
172	ALTQPSSVSATPGGTVEITCSGDSSDDGSYYYGWYQQKSPGSAPVTVIYSN

	DKRPSSIPSRFSGSASGSTATLTITGVQADDEAVYFCGSYDSSTGIFGAGT TLTVL (SEQ ID NO: 7)
173	ALTQPSSVSANPGGTVEITCSGGNNYYGWYQQKSPGSAPVTVIYYNDKRPS DIPSRFSGSKSGSTGTTLTITGVQADDEAVYFCGGWDSSGGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 9)
179	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDSSWYGYGWYQQKPGQAPVLVIYESGK RPSGIPERFSGSSSGTTVTTLTISGVQAEDEADYYCGSADSNSIGIFGGGTK LTVL (SEQ ID NO: 11)
180	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSSGYGWYQQKPGQAPVLVIYSNDKRP SGIPERFSGSSSGTTVTTLTISGVQAEDEADYYCGSTDNSYVGIFGGGTKLT VL (SEQ ID NO: 13)
181	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDDGSYYYGWYQQKPGQAPVLVIYSNDK RPSGIPERFSGSSSGTTVTTLTISGVQAEDEADYYCGSYDSSTGIFGGGTKL TVL (SEQ ID NO: 15)
182	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGNNYYGWYQQKPGQAPVLVIYYNDKRP SGIPERFSGSSSGTTVTTLTISGVQAEDEADYYCGGWDSSGGIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO: 17)
271	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKR SGIPERFSGSSSGTTVTTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKL TVL (SEQ ID NO: 19)
272	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVTVIYGTNKR SGIPERFSGSSSGTTVTTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKL TVL (SEQ ID NO: 21)
CH- HAM F5- 1HA Q	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKR SGIPERFSGSSSGTTVTTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKL TVL (SEQ ID NO: 104)
CH- HAM F5- 1HB	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKR SGIPERFSGSSSGTTVTTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKL TVL (SEQ ID NO: 106)

F	
CH- HAM F5- 1HB G	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 108)
CH- HAM F5- 1HF J	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 110)
CH- HAM F5- 1HE P	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 112)
CH- HAM F5- 1HF B	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTYKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 114)
CH- HAM F5- 1HH R	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTYKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 116)
CH- HAM F5- 1HH P	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTYKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 118)
CH-	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 120)

HAM F5- 1HG T	SGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSNDASTNAGIFGGGTKL TVL (SEQ ID NO: 120)
35- N1F 09- 1HA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKR PSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGGYDSSAGIFGGGTKLT VL (SEQ ID NO: 122)
35- N2H 07- 1HA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYYGWYQQKPGQAPVLVIYGTN KRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSEDSSSGAGIFGGG TKLTVL (SEQ ID NO: 124)

Theo một số phương án, VL bao gồm trình tự của:

ID	Trình tự VL
F10-VL	ALTQPSSVSANPGETVKITCSGGYNGHYGWYQQKSPGSAPVTVI YSNNQRPSNIPSRFSGSTSGSTSTLTITGVRAEDEAVYFCGGYDS SAGIFGAGTTTLTVL (SEQ ID NO: 127)
F10h-VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQKPGQAPVL VIYSNNQRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGGY DSSAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 128)
B9-VL	ALTQPSSVSANPGETVKITCSGGGSSNYYGWYQQKSPGSAPVTL IYGTNKRPSDIPSRFSGSKSGSTGTLTITGVQADDEAVYFCGSAD SSTNAGIFGAGTTTLTVL (SEQ ID NO: 129)
B9h-VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSSNYAGWYGYQQKPGQ APVTVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEAVYY CGSADSSTNAGIFGAGTKLTVL (SEQ ID NO: 130)
N6-G3	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYYGWYQQKPGQAP VLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCG STDSNYVGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 131)
N6-C5	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQKPGQAPVL

	VIYSNNQRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGNA DSNYVGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 132)
N6-F11	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSSSNYYGWYQQKPGQAPVL VIYSNNQRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSA DSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 133)
N5-B4	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYGWYQQKPGQAP VLVIYSNNQRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCG SADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 134)
N5-B7	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYGWYQQKPGQAP VLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCG SADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 135)

Trình tự V_L có thể bao gồm trình tự V_L , CDR, tập hợp CDR hoặc tập hợp FW, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng như được đề xuất trong đơn PCT số PCT/US2020/018026, nộp ngày 13 tháng 2 năm 2020 và/hoặc Đơn đăng ký sáng chế Mỹ số 16/789,626, nộp ngày 13 tháng 2 năm 2020, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, chuỗi bất kỳ trong số các chuỗi V_H , hoặc chuỗi V_H bao gồm một hoặc nhiều (chẳng hạn như 3) CDR, như được đề xuất trong bản mô tả này có thể được kết hợp với chuỗi bất kỳ trong số các chuỗi V_L được đề xuất trong bản mô tả này. Như được chứng minh trong bản mô tả này, các chuỗi V_L có thể được hoán đổi và các kháng thể này vẫn có thể liên kết với Claudin 6. Theo một số phương án, V_H được kết hợp với một trong số F10- V_L ; 2. F10h- V_L ; 3. B9- V_L ; hoặc B9h- V_L .

Theo một số phương án, trình tự này tương đồng hoặc tương đồng ít nhất 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, hoặc 99% với trình tự được đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm các trình tự V_H , V_L , và CDR. Theo một số phương án, chuỗi V_L bao gồm một hoặc nhiều CDR được chọn từ nhóm gồm có: SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); GSADSNSIGI (SEQ ID NO: 85); SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89); SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); GGWDSSGGI (SEQ ID

NO: 100), CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); CSGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 34); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); CSGDDGSYYYG (SEQ ID NO: 47); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); CSGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKRPS (SEQ ID NO: 51); CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); CSGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKRPS (SEQ ID NO: 51); và CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); GSNDASTNAGI (SEQ ID NO: 70); SGGYNHGYG (SEQ ID NO: 74); GGYDSSAGI (SEQ ID NO: 75); SGGSGSYGYG; hoặc GSEDSSGAGI (SEQ ID NO: 79).

Theo một số phương án, chuỗi V_L bao gồm các CDR của:

1L. SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); và GSADSNSIGI (SEQ ID NO: 85); hoặc

2L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); và GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89); hoặc

3L. SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); và GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); hoặc

4L. SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); và GGWDSSGGI (SEQ ID NO: 100); hoặc

5L. CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); và CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24); hoặc

6L. CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); và CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); hoặc

7L. CSGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 34); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29);
và CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); hoặc

8L. CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); và
CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); hoặc

9L. CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); và
CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24); hoặc

10L. CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); và
CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); hoặc

11L. CSGDDGSYYYG (SEQ ID NO: 47); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); và
CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); hoặc

12L. CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); và
CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); hoặc

13L. CSGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTKRP (SEQ ID NO: 51); và
CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); hoặc

14L. CSGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTKRP (SEQ ID NO: 51); và
CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52);

15L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

16L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

17L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

18L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

19L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

20L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

21L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); và GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

22L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); và GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

23L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); và GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

24L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và GSNDASTNAGI (SEQ ID NO: 70); hoặc

25L. SGGYNHGYG (SEQ ID NO: 74); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và GGYDSSAGI (SEQ ID NO: 75); hoặc

26L. SGGSGSYGYG; GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và GSEDSSSGAGI (SEQ ID NO: 79); hoặc

27L. SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); và GSADSNISIGI (SEQ ID NO: 85); hoặc

28L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); và GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89); hoặc

29L. SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); và GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); hoặc

30L. SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); và GGWDSSGGI (SEQ ID NO: 100); hoặc

31L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

32L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); và GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89).

Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm các CDR của 1H và 1L, 1H và 2L, 1H và 3L, 1H và 4L, 1H và 5L, 1H và 6L, 1H và 7L, 1H và 8L, 1H và 9L, 1H và 10L, 1H và 11L, 1H và 12L, 1H và 13L, 1H và 14L, 1H và 15L, 1H và 16L, 1H và 17L, 1H và 18L, 1H và 19L, 1H và 20L, 1H và 21L, 1H và 22L, 1H và 23L, 1H và 24L, 1H và 25L, 1H và 26L, 1H và 27L, 1H và 28L, 1H và 29L, 1H và 30L, 1H và 31L, 1H và 32L,

2H và 1L, 2H và 2L, 2H và 3L, 2H và 4L, 2H và 5L, 2H và 6L, 2H và 7L, 2H và 8L, 2H
 và 9L, 2H và 10L, 2H và 11L, 2H và 12L, 2H và 13L, 2H và 14L, 2H và 15L, 2H và 16L,
 2H và 17L, 2H và 18L, 2H và 19L, 2H và 20L, 2H và 21L, 2H và 22L, 2H và 23L, 2H và
 24L, 2H và 25L, 2H và 26L, 2H và 27L, 2H và 28L, 2H và 29L, 2H và 30L, 2H và 31L,
 2H và 32L, 3H và 1L, 3H và 2L, 3H và 3L, 3H và 4L, 3H và 5L, 3H và 6L, 3H và 7L, 3H
 và 8L, 3H và 9L, 3H và 10L, 3H và 11L, 3H và 12L, 3H và 13L, 3H và 14L, 3H và 15L,
 3H và 16L, 3H và 17L, 3H và 18L, 3H và 19L, 3H và 20L, 3H và 21L, 3H và 22L, 3H và
 23L, 3H và 24L, 3H và 25L, 3H và 26L, 3H và 27L, 3H và 28L, 3H và 29L, 3H và 30L,
 3H và 31L, 3H và 32L, 4H và 1L, 4H và 2L, 4H và 3L, 4H và 4L, 4H và 5L, 4H và 6L,
 4H và 7L, 4H và 8L, 4H và 9L, 4H và 10L, 4H và 11L, 4H và 12L, 4H và 13L, 4H và
 14L, 4H và 15L, 4H và 16L, 4H và 17L, 4H và 18L, 4H và 19L, 4H và 20L, 4H và 21L,
 4H và 22L, 4H và 23L, 4H và 24L, 4H và 25L, 4H và 26L, 4H và 27L, 4H và 28L, 4H và
 29L, 4H và 30L, 4H và 31L, 4H và 32L, 5H và 1L, 5H và 2L, 5H và 3L, 5H và 4L, 5H và
 5L, 5H và 6L, 5H và 7L, 5H và 8L, 5H và 9L, 5H và 10L, 5H và 11L, 5H và 12L, 5H và
 13L, 5H và 14L, 5H và 15L, 5H và 16L, 5H và 17L, 5H và 18L, 5H và 19L, 5H và 20L,
 5H và 21L, 5H và 22L, 5H và 23L, 5H và 24L, 5H và 25L, 5H và 26L, 5H và 27L, 5H và
 28L, 5H và 29L, 5H và 30L, 5H và 31L, 5H và 32L, 6H và 1L, 6H và 2L, 6H và 3L, 6H
 và 4L, 6H và 5L, 6H và 6L, 6H và 7L, 6H và 8L, 6H và 9L, 6H và 10L, 6H và 11L, 6H
 và 12L, 6H và 13L, 6H và 14L, 6H và 15L, 6H và 16L, 6H và 17L, 6H và 18L, 6H và
 19L, 6H và 20L, 6H và 21L, 6H và 22L, 6H và 23L, 6H và 24L, 6H và 25L, 6H và 26L,
 6H và 27L, 6H và 28L, 6H và 29L, 6H và 30L, 6H và 31L, 6H và 32L, 7H và 1L, 7H và
 2L, 7H và 3L, 7H và 4L, 7H và 5L, 7H và 6L, 7H và 7L, 7H và 8L, 7H và 9L, 7H và
 10L, 7H và 11L, 7H và 12L, 7H và 13L, 7H và 14L, 7H và 15L, 7H và 16L, 7H và 17L,
 7H và 18L, 7H và 19L, 7H và 20L, 7H và 21L, 7H và 22L, 7H và 23L, 7H và 24L, 7H và
 25L, 7H và 26L, 7H và 27L, 7H và 28L, 7H và 29L, 7H và 30L, 7H và 31L, 7H và 32L,
 8H và 1L, 8H và 2L, 8H và 3L, 8H và 4L, 8H và 5L, 8H và 6L, 8H và 7L, 8H và 8L, 8H
 và 9L, 8H và 10L, 8H và 11L, 8H và 12L, 8H và 13L, 8H và 14L, 8H và 15L, 8H và 16L,
 8H và 17L, 8H và 18L, 8H và 19L, 8H và 20L, 8H và 21L, 8H và 22L, 8H và 23L, 8H và
 24L, 8H và 25L, 8H và 26L, 8H và 27L, 8H và 28L, 8H và 29L, 8H và 30L, 8H và 31L,
 8H và 32L, 9H và 1L, 9H và 2L, 9H và 3L, 9H và 4L, 9H và 5L, 9H và 6L, 9H và 7L, 9H
 và 8L, 9H và 9L, 9H và 10L, 9H và 11L, 9H và 12L, 9H và 13L, 9H và 14L, 9H và 15L,
 9H và 16L, 9H và 17L, 9H và 18L, 9H và 19L, 9H và 20L, 9H và 21L, 9H và 22L, 9H và

23L, 9H và 24L, 9H và 25L, 9H và 26L, 9H và 27L, 9H và 28L, 9H và 29L, 9H và 30L, 9H và 31L, 9H và 32L, 10H và 1L, 10H và 2L, 10H và 3L, 10H và 4L, 10H và 5L, 10H và 6L, 10H và 7L, 10H và 8L, 10H và 9L, 10H và 10L, 10H và 11L, 10H và 12L, 10H và 13L, 10H và 14L, 10H và 15L, 10H và 16L, 10H và 17L, 10H và 18L, 10H và 19L, 10H và 20L, 10H và 21L, 10H và 22L, 10H và 23L, 10H và 24L, 10H và 25L, 10H và 26L, 10H và 27L, 10H và 28L, 10H và 29L, 10H và 30L, 10H và 31L, 10H và 32L, 11H và 1L, 11H và 2L, 11H và 3L, 11H và 4L, 11H và 5L, 11H và 6L, 11H và 7L, 11H và 8L, 11H và 9L, 11H và 10L, 11H và 11L, 11H và 12L, 11H và 13L, 11H và 14L, 11H và 15L, 11H và 16L, 11H và 17L, 11H và 18L, 11H và 19L, 11H và 20L, 11H và 21L, 11H và 22L, 11H và 23L, 11H và 24L, 11H và 25L, 11H và 26L, 11H và 27L, 11H và 28L, 11H và 29L, 11H và 30L, 11H và 31L, 11H và 32L, 12H và 1L, 12H và 2L, 12H và 3L, 12H và 4L, 12H và 5L, 12H và 6L, 12H và 7L, 12H và 8L, 12H và 9L, 12H và 10L, 12H và 11L, 12H và 12L, 12H và 13L, 12H và 14L, 12H và 15L, 12H và 16L, 12H và 17L, 12H và 18L, 12H và 19L, 12H và 20L, 12H và 21L, 12H và 22L, 12H và 23L, 12H và 24L, 12H và 25L, 12H và 26L, 12H và 27L, 12H và 28L, 12H và 29L, 12H và 30L, 12H và 31L, 12H và 32L, 13H và 1L, 13H và 2L, 13H và 3L, 13H và 4L, 13H và 5L, 13H và 6L, 13H và 7L, 13H và 8L, 13H và 9L, 13H và 10L, 13H và 11L, 13H và 12L, 13H và 13L, 13H và 14L, 13H và 15L, 13H và 16L, 13H và 17L, 13H và 18L, 13H và 19L, 13H và 20L, 13H và 21L, 13H và 22L, 13H và 23L, 13H và 24L, 13H và 25L, 13H và 26L, 13H và 27L, 13H và 28L, 13H và 29L, 13H và 30L, 13H và 31L, 13H và 32L, 14H và 1L, 14H và 2L, 14H và 3L, 14H và 4L, 14H và 5L, 14H và 6L, 14H và 7L, 14H và 8L, 14H và 9L, 14H và 10L, 14H và 11L, 14H và 12L, 14H và 13L, 14H và 14L, 14H và 15L, 14H và 16L, 14H và 17L, 14H và 18L, 14H và 19L, 14H và 20L, 14H và 21L, 14H và 22L, 14H và 23L, 14H và 24L, 14H và 25L, 14H và 26L, 14H và 27L, 14H và 28L, 14H và 29L, 14H và 30L, 14H và 31L, 14H và 32L, 15H và 1L, 15H và 2L, 15H và 3L, 15H và 4L, 15H và 5L, 15H và 6L, 15H và 7L, 15H và 8L, 15H và 9L, 15H và 10L, 15H và 11L, 15H và 12L, 15H và 13L, 15H và 14L, 15H và 15L, 15H và 16L, 15H và 17L, 15H và 18L, 15H và 19L, 15H và 20L, 15H và 21L, 15H và 22L, 15H và 23L, 15H và 24L, 15H và 25L, 15H và 26L, 15H và 27L, 15H và 28L, 15H và 29L, 15H và 30L, 15H và 31L, 15H và 32L, 16H và 1L, 16H và 2L, 16H và 3L, 16H và 4L, 16H và 5L, 16H và 6L, 16H và 7L, 16H và 8L, 16H và 9L, 16H và 10L, 16H và 11L, 16H và 12L, 16H và 13L, 16H và 14L, 16H và 15L, 16H và 16L, 16H và 17L, 16H và 18L, 16H và 19L, 16H

và 20L, 16H và 21L, 16H và 22L, 16H và 23L, 16H và 24L, 16H và 25L, 16H và 26L, 16H và 27L, 16H và 28L, 16H và 29L, 16H và 30L, 16H và 31L, 16H và 32L, 17H và 1L, 17H và 2L, 17H và 3L, 17H và 4L, 17H và 5L, 17H và 6L, 17H và 7L, 17H và 8L, 17H và 9L, 17H và 10L, 17H và 11L, 17H và 12L, 17H và 13L, 17H và 14L, 17H và 15L, 17H và 16L, 17H và 17L, 17H và 18L, 17H và 19L, 17H và 20L, 17H và 21L, 17H và 22L, 17H và 23L, 17H và 24L, 17H và 25L, 17H và 26L, 17H và 27L, 17H và 28L, 17H và 29L, 17H và 30L, 17H và 31L, 17H và 32L, 18H và 1L, 18H và 2L, 18H và 3L, 18H và 4L, 18H và 5L, 18H và 6L, 18H và 7L, 18H và 8L, 18H và 9L, 18H và 10L, 18H và 11L, 18H và 12L, 18H và 13L, 18H và 14L, 18H và 15L, 18H và 16L, 18H và 17L, 18H và 18L, 18H và 19L, 18H và 20L, 18H và 21L, 18H và 22L, 18H và 23L, 18H và 24L, 18H và 25L, 18H và 26L, 18H và 27L, 18H và 28L, 18H và 29L, 18H và 30L, 18H và 31L, 18H và 32L, 19H và 1L, 19H và 2L, 19H và 3L, 19H và 4L, 19H và 5L, 19H và 6L, 19H và 7L, 19H và 8L, 19H và 9L, 19H và 10L, 19H và 11L, 19H và 12L, 19H và 13L, 19H và 14L, 19H và 15L, 19H và 16L, 19H và 17L, 19H và 18L, 19H và 19L, 19H và 20L, 19H và 21L, 19H và 22L, 19H và 23L, 19H và 24L, 19H và 25L, 19H và 26L, 19H và 27L, 19H và 28L, 19H và 29L, 19H và 30L, 19H và 31L, 19H và 32L, 20H và 1L, 20H và 2L, 20H và 3L, 20H và 4L, 20H và 5L, 20H và 6L, 20H và 7L, 20H và 8L, 20H và 9L, 20H và 10L, 20H và 11L, 20H và 12L, 20H và 13L, 20H và 14L, 20H và 15L, 20H và 16L, 20H và 17L, 20H và 18L, 20H và 19L, 20H và 20L, 20H và 21L, 20H và 22L, 20H và 23L, 20H và 24L, 20H và 25L, 20H và 26L, 20H và 27L, 20H và 28L, 20H và 29L, 20H và 30L, 20H và 31L, 20H và 32L, 21H và 1L, 21H và 2L, 21H và 3L, 21H và 4L, 21H và 5L, 21H và 6L, 21H và 7L, 21H và 8L, 21H và 9L, 21H và 10L, 21H và 11L, 21H và 12L, 21H và 13L, 21H và 14L, 21H và 15L, 21H và 16L, 21H và 17L, 21H và 18L, 21H và 19L, 21H và 20L, 21H và 21L, 21H và 22L, 21H và 23L, 21H và 24L, 21H và 25L, 21H và 26L, 21H và 27L, 21H và 28L, 21H và 29L, 21H và 30L, 21H và 31L, 21H và 32L, 22H và 1L, 22H và 2L, 22H và 3L, 22H và 4L, 22H và 5L, 22H và 6L, 22H và 7L, 22H và 8L, 22H và 9L, 22H và 10L, 22H và 11L, 22H và 12L, 22H và 13L, 22H và 14L, 22H và 15L, 22H và 16L, 22H và 17L, 22H và 18L, 22H và 19L, 22H và 20L, 22H và 21L, 22H và 22L, 22H và 23L, 22H và 24L, 22H và 25L, 22H và 26L, 22H và 27L, 22H và 28L, 22H và 29L, 22H và 30L, 22H và 31L, 22H và 32L, 23H và 1L, 23H và 2L, 23H và 3L, 23H và 4L, 23H và 5L, 23H và 6L, 23H và 7L, 23H và 8L, 23H và 9L, 23H và 10L, 23H và 11L, 23H và 12L, 23H và 13L, 23H và 14L, 23H và

15L, 23H và 16L, 23H và 17L, 23H và 18L, 23H và 19L, 23H và 20L, 23H và 21L, 23H và 22L, 23H và 23L, 23H và 24L, 23H và 25L, 23H và 26L, 23H và 27L, 23H và 28L, 23H và 29L, 23H và 30L, 23H và 31L, 23H và 32L, 24H và 1L, 24H và 2L, 24H và 3L, 24H và 4L, 24H và 5L, 24H và 6L, 24H và 7L, 24H và 8L, 24H và 9L, 24H và 10L, 24H và 11L, 24H và 12L, 24H và 13L, 24H và 14L, 24H và 15L, 24H và 16L, 24H và 17L, 24H và 18L, 24H và 19L, 24H và 20L, 24H và 21L, 24H và 22L, 24H và 23L, 24H và 24L, 24H và 25L, 24H và 26L, 24H và 27L, 24H và 28L, 24H và 29L, 24H và 30L, 24H và 31L, 24H và 32L, 25H và 1L, 25H và 2L, 25H và 3L, 25H và 4L, 25H và 5L, 25H và 6L, 25H và 7L, 25H và 8L, 25H và 9L, 25H và 10L, 25H và 11L, 25H và 12L, 25H và 13L, 25H và 14L, 25H và 15L, 25H và 16L, 25H và 17L, 25H và 18L, 25H và 19L, 25H và 20L, 25H và 21L, 25H và 22L, 25H và 23L, 25H và 24L, 25H và 25L, 25H và 26L, 25H và 27L, 25H và 28L, 25H và 29L, 25H và 30L, 25H và 31L, 25H và 32L, 26H và 1L, 26H và 2L, 26H và 3L, 26H và 4L, 26H và 5L, 26H và 6L, 26H và 7L, 26H và 8L, 26H và 9L, 26H và 10L, 26H và 11L, 26H và 12L, 26H và 13L, 26H và 14L, 26H và 15L, 26H và 16L, 26H và 17L, 26H và 18L, 26H và 19L, 26H và 20L, 26H và 21L, 26H và 22L, 26H và 23L, 26H và 24L, 26H và 25L, 26H và 26L, 26H và 27L, 26H và 28L, 26H và 29L, 26H và 30L, 26H và 31L, 26H và 32L, 27H và 1L, 27H và 2L, 27H và 3L, 27H và 4L, 27H và 5L, 27H và 6L, 27H và 7L, 27H và 8L, 27H và 9L, 27H và 10L, 27H và 11L, 27H và 12L, 27H và 13L, 27H và 14L, 27H và 15L, 27H và 16L, 27H và 17L, 27H và 18L, 27H và 19L, 27H và 20L, 27H và 21L, 27H và 22L, 27H và 23L, 27H và 24L, 27H và 25L, 27H và 26L, 27H và 27L, 27H và 28L, 27H và 29L, 27H và 30L, 27H và 31L, 27H và 32L, 28H và 1L, 28H và 2L, 28H và 3L, 28H và 4L, 28H và 5L, 28H và 6L, 28H và 7L, 28H và 8L, 28H và 9L, 28H và 10L, 28H và 11L, 28H và 12L, 28H và 13L, 28H và 14L, 28H và 15L, 28H và 16L, 28H và 17L, 28H và 18L, 28H và 19L, 28H và 20L, 28H và 21L, 28H và 22L, 28H và 23L, 28H và 24L, 28H và 25L, 28H và 26L, 28H và 27L, 28H và 28L, 28H và 29L, 28H và 30L, 28H và 31L, 28H và 32L, 29H và 1L, 29H và 2L, 29H và 3L, 29H và 4L, 29H và 5L, 29H và 6L, 29H và 7L, 29H và 8L, 29H và 9L, 29H và 10L, 29H và 11L, 29H và 12L, 29H và 13L, 29H và 14L, 29H và 15L, 29H và 16L, 29H và 17L, 29H và 18L, 29H và 19L, 29H và 20L, 29H và 21L, 29H và 22L, 29H và 23L, 29H và 24L, 29H và 25L, 29H và 26L, 29H và 27L, 29H và 28L, 29H và 29L, 29H và 30L, 29H và 31L, 29H và 32L, 30H và 1L, 30H và 2L, 30H và 3L, 30H và 4L, 30H và 5L, 30H và 6L, 30H và 7L, 30H và 8L, 30H và 9L, 30H và 10L, 30H

và 11L, 30H và 12L, 30H và 13L, 30H và 14L, 30H và 15L, 30H và 16L, 30H và 17L, 30H và 18L, 30H và 19L, 30H và 20L, 30H và 21L, 30H và 22L, 30H và 23L, 30H và 24L, 30H và 25L, 30H và 26L, 30H và 27L, 30H và 28L, 30H và 29L, 30H và 30L, 30H và 31L, 30H và 32L, 31H và 1L, 31H và 2L, 31H và 3L, 31H và 4L, 31H và 5L, 31H và 6L, 31H và 7L, 31H và 8L, 31H và 9L, 31H và 10L, 31H và 11L, 31H và 12L, 31H và 13L, 31H và 14L, 31H và 15L, 31H và 16L, 31H và 17L, 31H và 18L, 31H và 19L, 31H và 20L, 31H và 21L, 31H và 22L, 31H và 23L, 31H và 24L, 31H và 25L, 31H và 26L, 31H và 27L, 31H và 28L, 31H và 29L, 31H và 30L, 31H và 31L, 31H và 32L, 32H và 1L, 32H và 2L, 32H và 3L, 32H và 4L, 32H và 5L, 32H và 6L, 32H và 7L, 32H và 8L, 32H và 9L, 32H và 10L, 32H và 11L, 32H và 12L, 32H và 13L, 32H và 14L, 32H và 15L, 32H và 16L, 32H và 17L, 32H và 18L, 32H và 19L, 32H và 20L, 32H và 21L, 32H và 22L, 32H và 23L, 32H và 24L, 32H và 25L, 32H và 26L, 32H và 27L, 32H và 28L, 32H và 29L, 32H và 30L, 32H và 31L, hoặc 32H và 32L.

Theo một số phương án, peptit này bao gồm các CDR của 1H, 2H, 3H, 4H, 5H, 6H, 7H, 8H, 9H, 10H, 11H, 12H, 13H, 14H, 15H, 16H, 17H, 18H, 19H, 20H, 21H, 22H, 23H, 24H, 25H, 26H, 27H, 28H, 29H, 30H, 31H, hoặc 32H được kết hợp hoặc liên kết hoặc biểu hiệu cùng với peptit bao gồm SEQ ID NO: 82; SEQ ID NO: 83; SEQ ID NO: 84; SEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86; SEQ ID NO: 87; SEQ ID NO: 88; SEQ ID NO: 89; SEQ ID NO: 90, hoặc biến thể của nó. Theo một số phương án, các trình tự này tương đồng ít nhất hoặc khoảng 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% với trình tự này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể, bao gồm dạng được phân lập của nó, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, hoặc 95; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, hoặc 102 và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92, hoặc 97 hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó

trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 31; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 32; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 37; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 39, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 43; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 31; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 46; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 37; CDR2 chuỗi

nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 48; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 39, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 43; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 49; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 55; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có

trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 61, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 63, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 65, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 67, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có

trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 69, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 71; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 76; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 77; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 78, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 80; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 81; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 82, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 86; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có

trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 90; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 91; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 92, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 95; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 96; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 97, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 101; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 102; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, vùng biến đổi của chuỗi nặng hoặc protein được đề xuất trong bản mô tả này được liên kết với vùng biến đổi của chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, cầu nối này là cầu nối peptit, chẳng hạn như, nhưng không bị giới hạn ở, GQSSRSSGGGGSSGGGGS (SEQ ID NO: 136); (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 137), (GGGGA)_n (SEQ ID NO: 138), hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng, trong đó mỗi n độc

lập bằng 1-5. Dạng peptit được liên kết này có thể được biểu diễn bởi công thức V_H-Z-V_L hoặc V_L-Z-V_H , trong đó Z là cầu nối peptit. Theo một số phương án, Z là GQSSRSSGGGGSSGGGGS (SEQ ID NO: 136); (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 137), (GGGGA)_n (SEQ ID NO: 138), hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng, trong đó mỗi n độc lập bằng 1-5.

Theo một số phương án, vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự là trình tự bất kỳ trong số các trình tự được nêu trong các SEQ ID NO: 127 ĐẾN SEQ ID NO: 135. Theo một số phương án, vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự peptit CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93, hoặc 98; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88, hoặc 99, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 22; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 23, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 24, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 34; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có

trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 40; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 41, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 42, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 47; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 50; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 51, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 52, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59, và

trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 68, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 70, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 74; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 75, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 79, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 83; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 84, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có

trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 85, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 87; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 89, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 93; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 94, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 98; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 99, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 100, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, trong đó kháng thể, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, bao gồm: (i) vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, hoặc 95; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin của 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, hoặc 102 và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92, hoặc 97 hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và (ii) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93, hoặc 98; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của 23, 29, 41, 51, 59,

68, 84, 88, hoặc 99, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, hoặc 94, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

Theo một số phương án, các phương án sau đây được đề xuất trong bản mô tả này:

1. Kháng thể, hoặc dạng được phân lập của nó, liên kết với claudin 6 với ái lực nhỏ hơn 10 nM và có EC₅₀ lớn hơn ít nhất 100 lần so với claudin 9, claudin 3, và/hoặc claudin 4.

2. Kháng thể theo phương án 1, hoặc dạng được phân lập của nó, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, hoặc 95; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, hoặc 102 và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92, hoặc 97 hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

3. Kháng thể theo phương án 1, hoặc dạng được phân lập của nó, trong đó kháng thể này bao gồm:

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 31; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 32; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 37; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38; và trình tự CDR3

chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 39, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 43; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 31; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 46; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 37; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 48; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 39, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 43; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 49; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 55; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54; và trình tự CDR3

chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 61, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 63, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 65, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3

chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 67, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 69, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 71; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 76; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 77; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 78, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 80; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 81; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 82, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 86; và trình tự CDR3

chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 90; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 91; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 92, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 95; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 96; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 97, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 101; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; hoặc

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 102; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 139; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 140; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 82, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 141; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 142; và trình tự CDR3

chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 143; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 144; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 92, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; hoặc

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 145; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 146; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 97, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

4. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-3, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự là trình tự bất kỳ trong số các trình tự được nêu trong các SEQ ID NO: 127 đến SEQ ID NO: 135.

5. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-3, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93, hoặc 98; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88, hoặc 99, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

6. Kháng thể theo phương án 5, trong đó kháng thể bao gồm:

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 22; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 23, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 24, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28; trình

tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 34; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 40; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 41, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 42, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 47; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 50; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 51, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 52, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình

tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 68, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 70, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 74; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 75, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 79, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 83; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 84, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 85, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 87; trình

tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 89, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 93; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 94, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; hoặc

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 98; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 99, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 100, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

7. Kháng thể theo phương án 1, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, trong đó kháng thể, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, bao gồm:

(i) vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, hoặc 95; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin của 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, hoặc 102 và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92, hoặc 97 hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và

(ii) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93, hoặc 98; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88, hoặc 99, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

8. Kháng thể, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, theo phương án 3, trong đó kháng thể, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, bao gồm:

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 61; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 63; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 65; hoặc biến thể của trình tự bất

kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 67; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 65; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 68; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60;

hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 68; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 69; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 68; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 69; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 70; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 71; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72; và trình tự CDR3

chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 74; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 75; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 76; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 77; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 78; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 79; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 80; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 81; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 82; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 83; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 84; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 85; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 86; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 87; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID

NO: 88; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 89; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 90; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 91; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 92; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 93; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 94; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 95; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 96; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 97; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 98; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 99; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 100; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 101; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; hoặc

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62;

CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 102; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 87; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 89; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 22; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 23; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 24; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 31; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 32; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 37; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu

trong SEQ ID NO: 34; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 43; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 40; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 41; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 42; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 31; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 46; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 37; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 48; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 39; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 47; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng,

trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 43; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 49; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 40; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 41; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 42; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 50; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 51; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 52; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 55; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 50; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 51; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 52; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

9. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-8, trong đó kháng thể này là kháng thể đơn dòng.

10. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-9, trong đó kháng thể này là kháng thể được làm tương thích với người.

11. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-8, trong đó

kháng thể này là kháng thể của gà.

12. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-11, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự như được đề xuất trong bản mô tả này.

13. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự CDR như được đề xuất trong bản mô tả này.

14. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_L nêu trong SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, hoặc SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, hoặc SEQ ID NO: 135, hoặc biến thể bất kỳ của các trình tự nêu trên.

15. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_L nêu trong SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, hoặc SEQ ID NO: 135, hoặc biến thể bất kỳ của các trình tự nêu trên.

16. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_L nêu trong SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, hoặc SEQ ID NO: 130, hoặc biến thể bất kỳ của các trình tự nêu trên.

17. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_L nêu trong SEQ ID NO: 127 hoặc SEQ ID NO: 128.

18. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_H nêu trong SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO:

14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, hoặc SEQ ID NO: 123, hoặc biến thể bất kỳ của chúng.

19. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_H nêu trong SEQ ID NO: 103.

20. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_H nêu trong SEQ ID NO: 105.

21. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_H nêu trong SEQ ID NO: 107.

22. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_H nêu trong SEQ ID NO: 109.

23. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_H nêu trong SEQ ID NO: 111.

24. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_H nêu trong SEQ ID NO: 113.

25. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_H nêu trong SEQ ID NO: 115.

26. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_H nêu trong SEQ ID NO: 117.

27. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_H nêu trong SEQ ID NO: 119.

28. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_H nêu trong SEQ ID NO: 121.

29. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự V_H nêu trong SEQ ID NO: 123.

30. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm CDR của GFSFSSY (SEQ ID NO: 139); YSSASSTY (SEQ ID NO: 140); AAGR TYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82);

GFDFSSY (SEQ ID NO: 141); GSTGSS (SEQ ID NO: 142); SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); GFSISSY (SEQ ID NO: 143); YSGSR (SEQ ID NO: 144); SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); GFTFSSY (SEQ ID NO: 145); DSGST (SEQ ID NO: 146); DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); GSADSNISIGI (SEQ ID NO: 85); SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89); SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); GGWDSSGGI (SEQ ID NO: 100), hoặc như được mô tả khác trong bản mô tả này.

31. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm V_H CDR của GFSFSSY (SEQ ID NO: 139); YSSASSTY (SEQ ID NO: 140); AAGRITYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); GFDFSSY (SEQ ID NO: 141); GSTGSS (SEQ ID NO: 142); SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); GFSISSY (SEQ ID NO: 143); YSGSR (SEQ ID NO: 144); SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); GFTFSSY (SEQ ID NO: 145); DSGST (SEQ ID NO: 146); DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); CGSADSNISIGIF (SEQ ID NO: 24); GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); CAKAAGRITYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYG (SEQ ID NO: 32); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); CSGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 34); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRITYYG (SEQ ID NO: 38); CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); CSGGNNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); GFTFSSYSMFV (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYG (SEQ ID NO: 44); CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); CGSADSNISIGIF (SEQ ID NO: 24); GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); CAKAAGRITYRGWATYIADSIDA (SEQ ID

NO: 27); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYA (SEQ ID NO: 46); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); CSGDDGSYYYG (SEQ ID NO: 47); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRITYYA (SEQ ID NO: 48); CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); GFTFSSYSMFV (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYA (SEQ ID NO: 49); CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKR (SEQ ID NO: 51); CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); GFTFSSYAMSWV (SEQ ID NO: 53); VAGISSSGRYTGYA (SEQ ID NO: 54); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKR (SEQ ID NO: 51); CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); GFTFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 55); hoặc VAGISSSGRYTGYA (SEQ ID NO: 54); CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33), hoặc như được mô tả khác trong bản mô tả này.

32. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm V_L CDR của SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); GSADNSIGI (SEQ ID NO: 85); SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89); SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); GGWDSSGGI (SEQ ID NO: 100), CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKR (SEQ ID NO: 23); CGSADNSIGIF (SEQ ID NO: 24); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); CSGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 34); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); IYESGKR (SEQ ID NO: 23); CGSADNSIGIF (SEQ ID NO: 24); CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); CSGDDGSYYYG (SEQ ID NO: 47); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); CGGWDSSGGIF

(SEQ ID NO: 42); CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKR (SEQ ID NO: 51); CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKR (SEQ ID NO: 51); hoặc CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52), hoặc như được mô tả khác trong bản mô tả này.

33. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó các CDR của chuỗi V_H bao gồm:

1H. GFSFSSY (SEQ ID NO: 139); YSSASSTY (SEQ ID NO: 140); và AAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); hoặc

2H. GFDFSSY (SEQ ID NO: 141); GSTGSS (SEQ ID NO: 142); và SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); hoặc

3H. GFSISSY (SEQ ID NO: 143); YSGSR (SEQ ID NO: 144); và SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); hoặc

4H. GFTFSSY (SEQ ID NO: 145); DSGST (SEQ ID NO: 146); và DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); hoặc

5H. GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); và CAKAAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27); hoặc

6H. GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYG (SEQ ID NO: 32); và CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); hoặc

7H. GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRITYY (SEQ ID NO: 38); và CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); hoặc

8H. GFTFSSYSMFV (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFY (SEQ ID NO: 44); và CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45); hoặc

9H. GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25); VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26); và CAKAAGRTRYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27); hoặc

10H. GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31); VAGIGSTGSSTGYA (SEQ ID NO: 46); và CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); hoặc

11H. GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37); VAGIYSGSRITYA (SEQ ID NO: 48); và CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39); hoặc

12H. GFTFSSYSMFVW (SEQ ID NO: 43); VAGIDSGSTTFYA (SEQ ID NO: 49); và CAKDAYGYCGWSGCADSIDA (SEQ ID NO: 45); hoặc

13H. GFTFSSYAMSWV (SEQ ID NO: 53); VAGISSSGRYTGYYA (SEQ ID NO: 54); và CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); hoặc

14H. GFTFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 55); VAGISSSGRYTGYYA (SEQ ID NO: 54); và CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33); hoặc

15H. SYAMS (SEQ ID NO: 56); GISSSGRYTGYYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); hoặc

16H. SYAMS (SEQ ID NO: 56); GISSSGRYTGYYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SVGNGNSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 61); hoặc

17H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SVGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 63); hoặc

18H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SMGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65); hoặc

19H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SMGSGVSWSGYVATSIDV (SEQ ID NO: 66); hoặc

20H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SVGSGVSWSGYVATSLDA (SEQ ID NO: 67); hoặc

21H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SMGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65); hoặc

22H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SMGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 126); hoặc

23H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SVGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69); hoặc

24H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYYADSVKG (SEQ ID NO: 101); và SVGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69); hoặc

25H. SYGMS (SEQ ID NO: 71); GIGSSGIYTHYADSVKG (SEQ ID NO: 72); và SPGDSDWCGWAGYGIYSCR VAGFIDA (SEQ ID NO: 73); hoặc

26H. GYAMS (SEQ ID NO: 76); GIYSSGSYTFYADSVKG (SEQ ID NO: 77);
và GTGYCDWSGWCYSGAANIDA (SEQ ID NO: 78); hoặc

27H. SYDMG (SEQ ID NO: 80); SIYSSASSTYYAPAVKG (SEQ ID NO: 81);
và AAGRITYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82); hoặc

28H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GIGSTGSSTGYGPAVKG (SEQ ID NO: 86);
và SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); hoặc

29H. SYTMQ (SEQ ID NO: 90); GIYSGSRTYYGAAVQG (SEQ ID NO: 91);
và SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92); hoặc

30H. SYSMF (SEQ ID NO: 95); GIDSGSTTFYGSVAVKG (SEQ ID NO: 96); và
DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97); hoặc

31H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO:
101); và SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57); hoặc

32H. SYAMN (SEQ ID NO: 62); GIGSTGSSTGYADSVKG (SEQ ID NO:
102); và SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57).

34. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương
án nêu trên, trong đó chuỗi V_L bao gồm các CDR của:

1L. SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); và
GSADSNSIGI (SEQ ID NO: 85); hoặc

2L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); và
GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89); hoặc

3L. SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); và
GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); hoặc

4L. SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); và
GGWDSSGGI (SEQ ID NO: 100); hoặc

5L. CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); và
CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24); hoặc

6L. CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); và
CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); hoặc

7L. CSGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 34); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29);
và CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); hoặc

8L. CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); và
CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); hoặc

9L. CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22); IYESGKRP (SEQ ID NO: 23); và
CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24); hoặc

10L. CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); và
CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30); hoặc

11L. CSGDDGSYYYG (SEQ ID NO: 47); IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29); và
CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36); hoặc

12L. CSGGNYYG (SEQ ID NO: 40); IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41); và
CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42); hoặc

13L. CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKRPS (SEQ ID NO: 51); và
CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); hoặc

14L. CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50); IYGTNKRPS (SEQ ID NO: 51); và
CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52); hoặc

15L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

16L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

17L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

18L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

19L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

20L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và
GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

21L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); và GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

22L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); và GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

23L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTYKRPS (SEQ ID NO: 68); và GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

24L. SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và GSNDASTNAGI (SEQ ID NO: 70); hoặc

25L. SGGYNHGYG (SEQ ID NO: 74); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và GGYDSSAGI (SEQ ID NO: 75); hoặc

26L. SGGSGSYGYG; GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và GSEDSSSGAGI (SEQ ID NO: 79); hoặc

27L. SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83); ESGKRPS (SEQ ID NO: 84); và GSADSNSIGI (SEQ ID NO: 85); hoặc

28L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); và GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89); hoặc

29L. SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); và GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94); hoặc

30L. SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98); YNDKRPS (SEQ ID NO: 99); và GGWDSSGGI (SEQ ID NO: 100); hoặc

31L. SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58); GTNKRPS (SEQ ID NO: 59); và GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60); hoặc

32L. SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87); SNDKRPS (SEQ ID NO: 88); và GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89).

35. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này bao gồm các CDR của 1H và 1L, 1H và 2L, 1H và 3L, 1H và 4L, 1H và 5L, 1H và 6L, 1H và 7L, 1H và 8L, 1H và 9L, 1H và 10L, 1H và 11L, 1H và 12L, 1H và 13L, 1H và 14L, 1H và 15L, 1H và 16L, 1H và 17L, 1H và 18L, 1H và 19L, 1H và 20L, 1H và 21L, 1H và 22L, 1H và 23L, 1H và 24L, 1H và

25L, 1H và 26L, 1H và 27L, 1H và 28L, 1H và 29L, 1H và 30L, 1H và 31L, 1H và 32L, 2H và 1L, 2H và 2L, 2H và 3L, 2H và 4L, 2H và 5L, 2H và 6L, 2H và 7L, 2H và 8L, 2H và 9L, 2H và 10L, 2H và 11L, 2H và 12L, 2H và 13L, 2H và 14L, 2H và 15L, 2H và 16L, 2H và 17L, 2H và 18L, 2H và 19L, 2H và 20L, 2H và 21L, 2H và 22L, 2H và 23L, 2H và 24L, 2H và 25L, 2H và 26L, 2H và 27L, 2H và 28L, 2H và 29L, 2H và 30L, 2H và 31L, 2H và 32L, 3H và 1L, 3H và 2L, 3H và 3L, 3H và 4L, 3H và 5L, 3H và 6L, 3H và 7L, 3H và 8L, 3H và 9L, 3H và 10L, 3H và 11L, 3H và 12L, 3H và 13L, 3H và 14L, 3H và 15L, 3H và 16L, 3H và 17L, 3H và 18L, 3H và 19L, 3H và 20L, 3H và 21L, 3H và 22L, 3H và 23L, 3H và 24L, 3H và 25L, 3H và 26L, 3H và 27L, 3H và 28L, 3H và 29L, 3H và 30L, 3H và 31L, 3H và 32L, 4H và 1L, 4H và 2L, 4H và 3L, 4H và 4L, 4H và 5L, 4H và 6L, 4H và 7L, 4H và 8L, 4H và 9L, 4H và 10L, 4H và 11L, 4H và 12L, 4H và 13L, 4H và 14L, 4H và 15L, 4H và 16L, 4H và 17L, 4H và 18L, 4H và 19L, 4H và 20L, 4H và 21L, 4H và 22L, 4H và 23L, 4H và 24L, 4H và 25L, 4H và 26L, 4H và 27L, 4H và 28L, 4H và 29L, 4H và 30L, 4H và 31L, 4H và 32L, 5H và 1L, 5H và 2L, 5H và 3L, 5H và 4L, 5H và 5L, 5H và 6L, 5H và 7L, 5H và 8L, 5H và 9L, 5H và 10L, 5H và 11L, 5H và 12L, 5H và 13L, 5H và 14L, 5H và 15L, 5H và 16L, 5H và 17L, 5H và 18L, 5H và 19L, 5H và 20L, 5H và 21L, 5H và 22L, 5H và 23L, 5H và 24L, 5H và 25L, 5H và 26L, 5H và 27L, 5H và 28L, 5H và 29L, 5H và 30L, 5H và 31L, 5H và 32L, 6H và 1L, 6H và 2L, 6H và 3L, 6H và 4L, 6H và 5L, 6H và 6L, 6H và 7L, 6H và 8L, 6H và 9L, 6H và 10L, 6H và 11L, 6H và 12L, 6H và 13L, 6H và 14L, 6H và 15L, 6H và 16L, 6H và 17L, 6H và 18L, 6H và 19L, 6H và 20L, 6H và 21L, 6H và 22L, 6H và 23L, 6H và 24L, 6H và 25L, 6H và 26L, 6H và 27L, 6H và 28L, 6H và 29L, 6H và 30L, 6H và 31L, 6H và 32L, 7H và 1L, 7H và 2L, 7H và 3L, 7H và 4L, 7H và 5L, 7H và 6L, 7H và 7L, 7H và 8L, 7H và 9L, 7H và 10L, 7H và 11L, 7H và 12L, 7H và 13L, 7H và 14L, 7H và 15L, 7H và 16L, 7H và 17L, 7H và 18L, 7H và 19L, 7H và 20L, 7H và 21L, 7H và 22L, 7H và 23L, 7H và 24L, 7H và 25L, 7H và 26L, 7H và 27L, 7H và 28L, 7H và 29L, 7H và 30L, 7H và 31L, 7H và 32L, 8H và 1L, 8H và 2L, 8H và 3L, 8H và 4L, 8H và 5L, 8H và 6L, 8H và 7L, 8H và 8L, 8H và 9L, 8H và 10L, 8H và 11L, 8H và 12L, 8H và 13L, 8H và 14L, 8H và 15L, 8H và 16L, 8H và 17L, 8H và 18L, 8H và 19L, 8H và 20L, 8H và 21L, 8H và 22L, 8H và 23L, 8H và 24L, 8H và 25L, 8H và 26L, 8H và 27L, 8H và 28L,

8H và 29L, 8H và 30L, 8H và 31L, 8H và 32L, 9H và 1L, 9H và 2L, 9H và 3L, 9H
 và 4L, 9H và 5L, 9H và 6L, 9H và 7L, 9H và 8L, 9H và 9L, 9H và 10L, 9H và
 11L, 9H và 12L, 9H và 13L, 9H và 14L, 9H và 15L, 9H và 16L, 9H và 17L, 9H và
 18L, 9H và 19L, 9H và 20L, 9H và 21L, 9H và 22L, 9H và 23L, 9H và 24L, 9H và
 25L, 9H và 26L, 9H và 27L, 9H và 28L, 9H và 29L, 9H và 30L, 9H và 31L, 9H và
 32L, 10H và 1L, 10H và 2L, 10H và 3L, 10H và 4L, 10H và 5L, 10H và 6L, 10H
 và 7L, 10H và 8L, 10H và 9L, 10H và 10L, 10H và 11L, 10H và 12L, 10H và 13L,
 10H và 14L, 10H và 15L, 10H và 16L, 10H và 17L, 10H và 18L, 10H và 19L,
 10H và 20L, 10H và 21L, 10H và 22L, 10H và 23L, 10H và 24L, 10H và 25L,
 10H và 26L, 10H và 27L, 10H và 28L, 10H và 29L, 10H và 30L, 10H và 31L,
 10H và 32L, 11H và 1L, 11H và 2L, 11H và 3L, 11H và 4L, 11H và 5L, 11H và
 6L, 11H và 7L, 11H và 8L, 11H và 9L, 11H và 10L, 11H và 11L, 11H và 12L,
 11H và 13L, 11H và 14L, 11H và 15L, 11H và 16L, 11H và 17L, 11H và 18L,
 11H và 19L, 11H và 20L, 11H và 21L, 11H và 22L, 11H và 23L, 11H và 24L,
 11H và 25L, 11H và 26L, 11H và 27L, 11H và 28L, 11H và 29L, 11H và 30L,
 11H và 31L, 11H và 32L, 12H và 1L, 12H và 2L, 12H và 3L, 12H và 4L, 12H và
 5L, 12H và 6L, 12H và 7L, 12H và 8L, 12H và 9L, 12H và 10L, 12H và 11L, 12H
 và 12L, 12H và 13L, 12H và 14L, 12H và 15L, 12H và 16L, 12H và 17L, 12H và
 18L, 12H và 19L, 12H và 20L, 12H và 21L, 12H và 22L, 12H và 23L, 12H và
 24L, 12H và 25L, 12H và 26L, 12H và 27L, 12H và 28L, 12H và 29L, 12H và
 30L, 12H và 31L, 12H và 32L, 13H và 1L, 13H và 2L, 13H và 3L, 13H và 4L,
 13H và 5L, 13H và 6L, 13H và 7L, 13H và 8L, 13H và 9L, 13H và 10L, 13H và
 11L, 13H và 12L, 13H và 13L, 13H và 14L, 13H và 15L, 13H và 16L, 13H và
 17L, 13H và 18L, 13H và 19L, 13H và 20L, 13H và 21L, 13H và 22L, 13H và
 23L, 13H và 24L, 13H và 25L, 13H và 26L, 13H và 27L, 13H và 28L, 13H và
 29L, 13H và 30L, 13H và 31L, 13H và 32L, 14H và 1L, 14H và 2L, 14H và 3L,
 14H và 4L, 14H và 5L, 14H và 6L, 14H và 7L, 14H và 8L, 14H và 9L, 14H và
 10L, 14H và 11L, 14H và 12L, 14H và 13L, 14H và 14L, 14H và 15L, 14H và
 16L, 14H và 17L, 14H và 18L, 14H và 19L, 14H và 20L, 14H và 21L, 14H và
 22L, 14H và 23L, 14H và 24L, 14H và 25L, 14H và 26L, 14H và 27L, 14H và
 28L, 14H và 29L, 14H và 30L, 14H và 31L, 14H và 32L, 15H và 1L, 15H và 2L,
 15H và 3L, 15H và 4L, 15H và 5L, 15H và 6L, 15H và 7L, 15H và 8L, 15H và 9L,

15H và 10L, 15H và 11L, 15H và 12L, 15H và 13L, 15H và 14L, 15H và 15L,
 15H và 16L, 15H và 17L, 15H và 18L, 15H và 19L, 15H và 20L, 15H và 21L,
 15H và 22L, 15H và 23L, 15H và 24L, 15H và 25L, 15H và 26L, 15H và 27L,
 15H và 28L, 15H và 29L, 15H và 30L, 15H và 31L, 15H và 32L, 16H và 1L, 16H
 và 2L, 16H và 3L, 16H và 4L, 16H và 5L, 16H và 6L, 16H và 7L, 16H và 8L, 16H
 và 9L, 16H và 10L, 16H và 11L, 16H và 12L, 16H và 13L, 16H và 14L, 16H và
 15L, 16H và 16L, 16H và 17L, 16H và 18L, 16H và 19L, 16H và 20L, 16H và
 21L, 16H và 22L, 16H và 23L, 16H và 24L, 16H và 25L, 16H và 26L, 16H và
 27L, 16H và 28L, 16H và 29L, 16H và 30L, 16H và 31L, 16H và 32L, 17H và 1L,
 17H và 2L, 17H và 3L, 17H và 4L, 17H và 5L, 17H và 6L, 17H và 7L, 17H và 8L,
 17H và 9L, 17H và 10L, 17H và 11L, 17H và 12L, 17H và 13L, 17H và 14L, 17H
 và 15L, 17H và 16L, 17H và 17L, 17H và 18L, 17H và 19L, 17H và 20L, 17H và
 21L, 17H và 22L, 17H và 23L, 17H và 24L, 17H và 25L, 17H và 26L, 17H và
 27L, 17H và 28L, 17H và 29L, 17H và 30L, 17H và 31L, 17H và 32L, 18H và 1L,
 18H và 2L, 18H và 3L, 18H và 4L, 18H và 5L, 18H và 6L, 18H và 7L, 18H và 8L,
 18H và 9L, 18H và 10L, 18H và 11L, 18H và 12L, 18H và 13L, 18H và 14L, 18H
 và 15L, 18H và 16L, 18H và 17L, 18H và 18L, 18H và 19L, 18H và 20L, 18H và
 21L, 18H và 22L, 18H và 23L, 18H và 24L, 18H và 25L, 18H và 26L, 18H và
 27L, 18H và 28L, 18H và 29L, 18H và 30L, 18H và 31L, 18H và 32L, 19H và 1L,
 19H và 2L, 19H và 3L, 19H và 4L, 19H và 5L, 19H và 6L, 19H và 7L, 19H và 8L,
 19H và 9L, 19H và 10L, 19H và 11L, 19H và 12L, 19H và 13L, 19H và 14L, 19H
 và 15L, 19H và 16L, 19H và 17L, 19H và 18L, 19H và 19L, 19H và 20L, 19H và
 21L, 19H và 22L, 19H và 23L, 19H và 24L, 19H và 25L, 19H và 26L, 19H và
 27L, 19H và 28L, 19H và 29L, 19H và 30L, 19H và 31L, 19H và 32L, 20H và 1L,
 20H và 2L, 20H và 3L, 20H và 4L, 20H và 5L, 20H và 6L, 20H và 7L, 20H và 8L,
 20H và 9L, 20H và 10L, 20H và 11L, 20H và 12L, 20H và 13L, 20H và 14L, 20H
 và 15L, 20H và 16L, 20H và 17L, 20H và 18L, 20H và 19L, 20H và 20L, 20H và
 21L, 20H và 22L, 20H và 23L, 20H và 24L, 20H và 25L, 20H và 26L, 20H và
 27L, 20H và 28L, 20H và 29L, 20H và 30L, 20H và 31L, 20H và 32L, 21H và 1L,
 21H và 2L, 21H và 3L, 21H và 4L, 21H và 5L, 21H và 6L, 21H và 7L, 21H và 8L,
 21H và 9L, 21H và 10L, 21H và 11L, 21H và 12L, 21H và 13L, 21H và 14L, 21H
 và 15L, 21H và 16L, 21H và 17L, 21H và 18L, 21H và 19L, 21H và 20L, 21H và

21L, 21H và 22L, 21H và 23L, 21H và 24L, 21H và 25L, 21H và 26L, 21H và
 27L, 21H và 28L, 21H và 29L, 21H và 30L, 21H và 31L, 21H và 32L, 22H và 1L,
 22H và 2L, 22H và 3L, 22H và 4L, 22H và 5L, 22H và 6L, 22H và 7L, 22H và 8L,
 22H và 9L, 22H và 10L, 22H và 11L, 22H và 12L, 22H và 13L, 22H và 14L, 22H
 và 15L, 22H và 16L, 22H và 17L, 22H và 18L, 22H và 19L, 22H và 20L, 22H và
 21L, 22H và 22L, 22H và 23L, 22H và 24L, 22H và 25L, 22H và 26L, 22H và
 27L, 22H và 28L, 22H và 29L, 22H và 30L, 22H và 31L, 22H và 32L, 23H và 1L,
 23H và 2L, 23H và 3L, 23H và 4L, 23H và 5L, 23H và 6L, 23H và 7L, 23H và 8L,
 23H và 9L, 23H và 10L, 23H và 11L, 23H và 12L, 23H và 13L, 23H và 14L, 23H
 và 15L, 23H và 16L, 23H và 17L, 23H và 18L, 23H và 19L, 23H và 20L, 23H và
 21L, 23H và 22L, 23H và 23L, 23H và 24L, 23H và 25L, 23H và 26L, 23H và
 27L, 23H và 28L, 23H và 29L, 23H và 30L, 23H và 31L, 23H và 32L, 24H và 1L,
 24H và 2L, 24H và 3L, 24H và 4L, 24H và 5L, 24H và 6L, 24H và 7L, 24H và 8L,
 24H và 9L, 24H và 10L, 24H và 11L, 24H và 12L, 24H và 13L, 24H và 14L, 24H
 và 15L, 24H và 16L, 24H và 17L, 24H và 18L, 24H và 19L, 24H và 20L, 24H và
 21L, 24H và 22L, 24H và 23L, 24H và 24L, 24H và 25L, 24H và 26L, 24H và
 27L, 24H và 28L, 24H và 29L, 24H và 30L, 24H và 31L, 24H và 32L, 25H và 1L,
 25H và 2L, 25H và 3L, 25H và 4L, 25H và 5L, 25H và 6L, 25H và 7L, 25H và 8L,
 25H và 9L, 25H và 10L, 25H và 11L, 25H và 12L, 25H và 13L, 25H và 14L, 25H
 và 15L, 25H và 16L, 25H và 17L, 25H và 18L, 25H và 19L, 25H và 20L, 25H và
 21L, 25H và 22L, 25H và 23L, 25H và 24L, 25H và 25L, 25H và 26L, 25H và
 27L, 25H và 28L, 25H và 29L, 25H và 30L, 25H và 31L, 25H và 32L, 26H và 1L,
 26H và 2L, 26H và 3L, 26H và 4L, 26H và 5L, 26H và 6L, 26H và 7L, 26H và 8L,
 26H và 9L, 26H và 10L, 26H và 11L, 26H và 12L, 26H và 13L, 26H và 14L, 26H
 và 15L, 26H và 16L, 26H và 17L, 26H và 18L, 26H và 19L, 26H và 20L, 26H và
 21L, 26H và 22L, 26H và 23L, 26H và 24L, 26H và 25L, 26H và 26L, 26H và
 27L, 26H và 28L, 26H và 29L, 26H và 30L, 26H và 31L, 26H và 32L, 27H và 1L,
 27H và 2L, 27H và 3L, 27H và 4L, 27H và 5L, 27H và 6L, 27H và 7L, 27H và 8L,
 27H và 9L, 27H và 10L, 27H và 11L, 27H và 12L, 27H và 13L, 27H và 14L, 27H
 và 15L, 27H và 16L, 27H và 17L, 27H và 18L, 27H và 19L, 27H và 20L, 27H và
 21L, 27H và 22L, 27H và 23L, 27H và 24L, 27H và 25L, 27H và 26L, 27H và
 27L, 27H và 28L, 27H và 29L, 27H và 30L, 27H và 31L, 27H và 32L, 28H và 1L,

28H và 2L, 28H và 3L, 28H và 4L, 28H và 5L, 28H và 6L, 28H và 7L, 28H và 8L, 28H và 9L, 28H và 10L, 28H và 11L, 28H và 12L, 28H và 13L, 28H và 14L, 28H và 15L, 28H và 16L, 28H và 17L, 28H và 18L, 28H và 19L, 28H và 20L, 28H và 21L, 28H và 22L, 28H và 23L, 28H và 24L, 28H và 25L, 28H và 26L, 28H và 27L, 28H và 28L, 28H và 29L, 28H và 30L, 28H và 31L, 28H và 32L, 29H và 1L, 29H và 2L, 29H và 3L, 29H và 4L, 29H và 5L, 29H và 6L, 29H và 7L, 29H và 8L, 29H và 9L, 29H và 10L, 29H và 11L, 29H và 12L, 29H và 13L, 29H và 14L, 29H và 15L, 29H và 16L, 29H và 17L, 29H và 18L, 29H và 19L, 29H và 20L, 29H và 21L, 29H và 22L, 29H và 23L, 29H và 24L, 29H và 25L, 29H và 26L, 29H và 27L, 29H và 28L, 29H và 29L, 29H và 30L, 29H và 31L, 29H và 32L, 30H và 1L, 30H và 2L, 30H và 3L, 30H và 4L, 30H và 5L, 30H và 6L, 30H và 7L, 30H và 8L, 30H và 9L, 30H và 10L, 30H và 11L, 30H và 12L, 30H và 13L, 30H và 14L, 30H và 15L, 30H và 16L, 30H và 17L, 30H và 18L, 30H và 19L, 30H và 20L, 30H và 21L, 30H và 22L, 30H và 23L, 30H và 24L, 30H và 25L, 30H và 26L, 30H và 27L, 30H và 28L, 30H và 29L, 30H và 30L, 30H và 31L, 30H và 32L, 31H và 1L, 31H và 2L, 31H và 3L, 31H và 4L, 31H và 5L, 31H và 6L, 31H và 7L, 31H và 8L, 31H và 9L, 31H và 10L, 31H và 11L, 31H và 12L, 31H và 13L, 31H và 14L, 31H và 15L, 31H và 16L, 31H và 17L, 31H và 18L, 31H và 19L, 31H và 20L, 31H và 21L, 31H và 22L, 31H và 23L, 31H và 24L, 31H và 25L, 31H và 26L, 31H và 27L, 31H và 28L, 31H và 29L, 31H và 30L, 31H và 31L, 31H và 32L, 32H và 1L, 32H và 2L, 32H và 3L, 32H và 4L, 32H và 5L, 32H và 6L, 32H và 7L, 32H và 8L, 32H và 9L, 32H và 10L, 32H và 11L, 32H và 12L, 32H và 13L, 32H và 14L, 32H và 15L, 32H và 16L, 32H và 17L, 32H và 18L, 32H và 19L, 32H và 20L, 32H và 21L, 32H và 22L, 32H và 23L, 32H và 24L, 32H và 25L, 32H và 26L, 32H và 27L, 32H và 28L, 32H và 29L, 32H và 30L, 32H và 31L, hoặc 32H và 32L.

36. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này được làm tương thích với người.

37. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này là kháng thể khảm hoặc được dung hợp với protein không phải kháng thể.

38. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương

án nêu trên, trong đó kháng thể này không liên kết đáng kể với claudin 9.

39. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kháng thể này liên kết với claudin 6 có ái lực, EC_{50} , hoặc K_D lớn hơn ít nhất 100, 200, hoặc 300 lần so với ái lực liên kết với claudin 9.

40. Kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó, trình tự axit amin CDR, peptit VL hoặc VH tương đồng ít nhất, hoặc khoảng 90-99% với trình tự như được đề xuất trong bản mô tả này hoặc trình tự này có 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể.

41. Peptit bao gồm, gồm có, hoặc về cơ bản gồm có trình tự như được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc biến thể của nó.

42. Peptit theo phương án 41, trong đó peptit này là peptit CDR, VL, hoặc VH.

43. Peptit theo phương án 41, trong đó peptit này về bao gồm, gồm có, hoặc về cơ bản gồm có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 2-138, hoặc biến thể của nó hoặc như được đề xuất khác trong bản mô tả này.

44. Peptit bao gồm, gồm có, hoặc về cơ bản gồm có trình tự tương đồng 90-99% với trình tự như được đề xuất trong bản mô tả này.

45. Peptit theo phương án 44, trong đó peptit bao gồm 1, 2, 3, 4, hoặc 5 đột biến thể, đột biến mất đoạn, hoặc đột biến xen đoạn khi được so với trình tự như được đề xuất trong bản mô tả này.

46. Peptit theo các phương án 44 hoặc 45, trong đó peptit này là peptit CDR, VL, hoặc VH.

47. Peptit theo phương án 44 hoặc 45, trong đó trình tự được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm trình tự nêu trong SEQ ID NO: 2-135, hoặc biến thể của nó, hoặc như được đề xuất khác trong bản mô tả này.

48. Kháng thể, chẳng hạn như kháng thể đơn dòng hoặc scFv, liên kết với epitop trên Claudin 6 có các gốc bao gồm T33, N38, D68, P74, D76, D146, V152, A153, E154, Q156, R158, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

49. Kháng thể, chẳng hạn như kháng thể đơn dòng hoặc scFv, liên kết

ưu tiên với Claudin 6 khi được so với Claudin 9, trong đó kháng thể này liên kết với epitop trên Claudin 6 bao gồm Q156.

50. Kháng thể đặc hiệu kép bao gồm peptit V_H thứ nhất liên kết với Claudin 6 và peptit V_H thứ hai liên kết với gốc khác.

51. Kháng thể theo phương án 46, trong đó peptit V_H thứ hai liên kết với CD3 hoặc 4-1BB.

52. Kháng thể theo các phương án 50 hoặc 51, trong đó kháng thể này là kháng thể đặc hiệu kép hoặc trong đó kháng thể này là protein dung hợp.

53. Kháng thể theo các phương án 50-52, còn bao gồm miền chứa mỗi liên kết liên kết kháng thể liên kết với claudin 6 và peptit V_H thứ hai.

54. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 50-53, trong đó miền chứa mỗi liên kết này bao gồm 1, 2, 3, 4, hoặc 5, hoặc nhiều hơn đoạn lặp GGGGS (SEQ ID NO: 137).

55. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 50-54, trong đó kháng thể này bao gồm trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, hoặc 95; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, hoặc 102 và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92, hoặc 97 hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

56. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 50-55, trong đó kháng thể này bao gồm:

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID

NO: 31; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 32; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 37; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 39, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 43; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 31; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 46; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 37; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 48; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 39, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 43; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 49; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID

NO: 53; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 55; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 61, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 63, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 65, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID

NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 67, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 69, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 71; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 76; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 77; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 78, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID

NO: 80; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 81; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 82, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 86; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 90; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 91; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 92, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 95; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 96; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 97, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 101; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; hoặc

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 102; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

57. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 50-56, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự là trình

tự bất kỳ trong số các trình tự được nêu trong các SEQ ID NO: 127 ĐẾN SEQ ID NO: 135.

58. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 50-56, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93, hoặc 98; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88, hoặc 99, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

59. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 50-56, trong đó kháng thể bao gồm:

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 22; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 23, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 24, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 34; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 40; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 41,

và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 42, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 47; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 50; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 51, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 52, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 68, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59,

và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 70, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 74; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 75, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 79, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 83; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 84, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 85, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 87; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 89, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 93; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 94, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; hoặc

vùng biến đổi của chuỗi nhẹ vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 98; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit

amin nêu trong SEQ ID NO: 99, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 100, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

60. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 50-56, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, trong đó kháng thể, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, bao gồm:

(i) vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25, 31, 37, 43, 53, 55, 56, 62, 71, 76, 80, 90, hoặc 95; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin của 26, 32, 38, 44, 46, 48, 49, 54, 125, 72, 77, 81, 86, 91, 96, 101, hoặc 102 và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27, 33, 39, 45, 57, 61, 63, 65, 66, 67, 126, 69, 73, 82, 57, 92, hoặc 97 hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và

(ii) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của 22, 28, 34, 40, 47, 50, 58, 64, 74, 83, 87, 93, hoặc 98; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của 23, 29, 41, 51, 59, 68, 84, 88, hoặc 99, và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của 24, 30, 36, 42, 52, 60, 70, 75, 79, 85, 89, 94, hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên.

61. Kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 50-56, trong đó kháng thể, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, bao gồm:

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 61; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 63; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 65; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi

nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 67; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 65; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 68; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID

NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 68; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 69; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 68; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 69; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 70; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 71; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72; và

trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 74; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 75; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 76; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 77; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 78; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 79; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 80; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 81; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 82; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 83; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 84; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 85; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 86; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57; hoặc

biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 87; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 89; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 90; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 91; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 92; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 93; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 94; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 95; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 96; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 97; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 98; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 99; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 100; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 101; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của

chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; hoặc

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 102; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 87; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 89; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 22; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 23; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 24; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 31; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 32; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30;

hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 37; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 34; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 43; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 40; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 41; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 42; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 31; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 46; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 37; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 48; và trình tự CDR3

chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 39; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 47; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 43; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 49; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 40; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 41; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 42; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 50; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 51; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 52; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 55; CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54; và trình tự CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên; và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa trình tự CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ, trong đó trình tự CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 50; trình tự CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID

NO: 51; và trình tự CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 52; hoặc biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trên;

62. Phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể hoặc trình tự axit amin theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

63. Vector chứa phân tử axit nucleic theo phương án 62.

64. Tế bào chứa nucleic chứa phân tử axit nucleic theo phương án 62 hoặc vector theo phương án 63.

65. Chế phẩm dược chứa kháng thể được phân lập theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61 hoặc phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể này.

66. Chế phẩm dược theo phương án 65, trong đó chế phẩm này là chế phẩm dược có thể tiêm.

67. Chế phẩm dược theo các phương án 65 hoặc 66, trong đó chế phẩm này vô trùng.

68. Chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án 65-67, trong đó chế phẩm này không chứa pyrogen.

69. Chế phẩm dược theo phương án bất kỳ trong số các phương án 65-68, trong đó chế phẩm này không chứa các kháng thể không liên kết với Claudin 6.

70. Phương pháp điều hòa hoạt tính Claudin 6 bằng cách cho tế bào biểu hiện Claudin 6 tiếp xúc với kháng thể Claudin 6 hoặc chế phẩm dược chứa kháng thể này liên kết với Claudin 6 trên bề mặt tế bào.

71. Phương pháp theo phương án 70, trong đó kháng thể này là kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này hoặc kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61 hoặc phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể này.

72. Phương pháp ức chế chức năng của Claudin 6 bằng cách cho tế bào biểu hiện Claudin 6 tiếp xúc với kháng thể hoặc chế phẩm dược chứa kháng thể này mà ức chế chức năng của Claudin 6 bằng cách liên kết với Claudin 6.

73. Phương pháp theo phương án 61, trong đó kháng thể này là kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này hoặc kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61 hoặc phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể này.

74. Phương pháp theo phương án 72, trong đó kháng thể này là kháng thể hoặc peptit theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61.

75. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án 72-74, trong đó kháng thể này được sử dụng cho đối tượng cần kháng thể này.

76. Phương pháp theo phương án 75, trong đó chức năng này là điều chỉnh tính toàn vẹn của mỗi nối chặt chẽ.

77. Phương pháp điều trị cho đối tượng mắc rối loạn do Claudin 6 gây ra, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chế phẩm dược chứa kháng thể Claudin 6, chẳng hạn như kháng thể bất kỳ được đề xuất trong bản mô tả này hoặc kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61 hoặc phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể này.

78. Phương pháp theo phương án 77, trong đó rối loạn này là bệnh ung thư lành tính hoặc di căn, ví dụ, ung thư buồng trứng (ví dụ, ung thư biểu mô buồng trứng), ung thư cơ quan sinh sản (ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư tinh hoàn, ung thư tử cung, hoặc ung thư nhau thai), ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư gan, ung thư tuyến tụy, ung thư ống mật, ung thư bàng quang, ung thư thận, ung thư ruột kết, ung thư ruột non, ung thư da, ung thư đầu và cổ, sacôm, hoặc u tế bào mầm.

79. Phương pháp theo các phương án 77 hoặc 78, trong đó kháng thể này là kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61 hoặc phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể này hoặc chế phẩm dược chứa kháng thể hoặc phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể này.

80. Phương pháp điều trị ung thư ở đối tượng, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chất điều trị liên kết đặc hiệu với claudin 6 và liên kết với CD3 và/hoặc 4-1BB.

81. Phương pháp theo phương án 80, trong đó chất điều trị này chứa kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61 hoặc phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể này.

82. Phương pháp điều trị ung thư ở đối tượng, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chế phẩm dược chứa kháng thể liên kết với gốc Q156 của Claudin 6 hoặc phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể này.

83. Phương pháp theo phương án 77, trong đó kháng thể này bao gồm CDR, VL, hoặc VH như được đề xuất trong bản mô tả này hoặc trình tự nêu trong SEQ ID NO: 2-135.

84. Phương pháp theo các phương án 82 hoặc 83, trong đó kháng thể này là hexabody.

85. Phương pháp theo phương án 82, trong đó chế phẩm được chứa thụ thể khảm, chẳng hạn như thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR), trong đó thụ thể này chứa miền kháng thể ngoại bào bao gồm kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61 hoặc kháng thể liên kết với gốc Q156 của Claudin 6.

86. Phương pháp theo phương án 85, trong đó thụ thể khảm này bao gồm miền xuyên màng và miền nội bào.

87. Phương pháp theo các phương án 85 và 86, trong đó tế bào bao gồm thụ thể khảm.

88. Phương pháp theo phương án 87, trong đó tế bào này là tế bào miễn dịch, chẳng hạn như tế bào T, đại thực bào, tế bào tua, tế bào NK, và các tế bào tương tự.

89. Kháng thể đa đặc hiệu, trong đó kháng thể đa đặc hiệu này bao gồm vùng kháng thể như được đề xuất trong bản mô tả này.

90. Kháng thể đa đặc hiệu theo phương án 89, trong đó vùng kháng thể chứa kháng thể, peptit CDR, VL, hoặc VH như được đề xuất trong bản mô tả này hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61.

91. Thụ thể khảm bao gồm vùng kháng thể như được đề xuất trong bản mô tả này.

92. Thụ thể khảm theo phương án 91, trong đó vùng kháng thể chứa kháng thể, peptit CDR, VL, hoặc VH như được đề xuất trong bản mô tả này hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61.

93. Chế phẩm chứa kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61 hoặc vùng kháng thể như được đề xuất trong bản mô tả này được liên kết với được chất hoặc chất điều trị khác.

94. Chế phẩm theo phương án 93, trong đó chất điều trị này là xytokin, chẳng

hạn như IL-2.

95. Chế phẩm theo phương án 93, trong đó chế phẩm này là chất liên hiệp kháng thể được chất (ADC).

96. Chế phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án 93-95, trong đó vùng kháng thể chứa kháng thể, peptit CDR, VL, hoặc VH như được đề xuất trong bản mô tả này hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61.

97. Hexabody bao gồm vùng kháng thể như được đề xuất trong bản mô tả này.

98. Hexabody theo phương án 97, trong đó vùng kháng thể chứa kháng thể, peptit CDR, VL, hoặc VH như được đề xuất trong bản mô tả này hoặc theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61 hoặc trình tự chứa một hoặc nhiều trình tự trong số SEQ ID NO: 2-135.

99. Chế phẩm chứa peptit như được đề xuất trong bản mô tả này, chẳng hạn như peptit chứa một hoặc nhiều trình tự trong số SEQ ID NO: 2-135.

100. Chế phẩm theo phương án 99, trong đó peptit này là kháng thể, peptit CDR, VL, hoặc VH như được đề xuất trong bản mô tả này hoặc là peptit hoặc kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61.

101. Phương pháp phát hiện sự có mặt hoặc không có mặt của Claudin 6 trong một mẫu bao gồm bước cho mẫu này tiếp xúc với kháng thể như được đề xuất trong bản mô tả này và theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và bước phát hiện sự liên kết với kháng nguyên Claudin 6 bởi kháng thể, trong đó việc phát hiện sự liên kết này chỉ ra có mặt của Claudin 6; hoặc việc không phát hiện sự liên kết với claudin 6 chỉ ra không có mặt của Claudin 6.

102. Phương pháp phân phối chế phẩm đến tế bào biểu hiện Claudin 6, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với kháng thể như được đề xuất trong bản mô tả này hoặc kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61, trong đó kháng thể này được liên kết với phân tử khác để được phân phối đến tế bào biểu hiện Claudin 6.

103. Phương pháp theo phương án 102, trong đó kháng thể này là kháng thể, peptit CDR, VL, hoặc VH như được đề xuất trong bản mô tả này hoặc là peptit hoặc kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61, hoặc chứa một hoặc nhiều

trình tự trong số SEQ ID NO: 2-135.

104. Các phương pháp theo các phương án 102 hoặc 103, trong đó phân tử khác này là được chất.

105. Phương pháp cho chế phẩm tiếp xúc với tế bào biểu hiện Claudin 6, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với kháng thể như được đề xuất trong bản mô tả này, trong đó kháng thể này được liên kết với phân tử khác để tiếp xúc với tế bào biểu hiện Claudin 6.

106. Phương pháp theo phương án 105, trong đó kháng thể này là kháng thể, peptit CDR, VL, hoặc VH như được đề xuất trong bản mô tả này hoặc là peptit hoặc kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-61, hoặc chứa một hoặc nhiều trình tự trong số SEQ ID NO: 2-135.

107. Các phương pháp theo các phương án 105 hoặc 106, trong đó phân tử khác này là được chất.

108. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án 105-107, trong đó tế bào biểu hiện claudin 6 là ở đối tượng.

109. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án 105-108, trong đó tế bào này là tế bào khối u.

110. Phương pháp theo phương án 109, trong đó tế bào khối u này là tế bào khối u rắn.

111. Phương pháp theo phương án 110, trong đó tế bào khối u này là tế bào khối u buồng trứng, tế bào khối u phổi tế bào không nhỏ, tế bào khối u quái, tế bào khối u dạ dày, tế bào khối u phổi, tế bào khối u vú, hoặc tế bào khối u ruột kết hoặc loại tế bào khối u hoặc ung thư khác được đề xuất trong bản mô tả này.

Như được đề xuất trong bản mô tả này, trình tự ADN (hoặc ARN) có thể mã hóa protein có thể thay đổi do sự thoái hóa mã di truyền. Các biến thể như vậy cũng được bao gồm bởi các phương án được đề xuất trong bản mô tả này.

Sáng chế sẽ được mô tả có tham chiếu đến các ví dụ sau đây. Các ví dụ này chỉ được cung cấp nhằm mục đích minh họa và các yêu cầu bảo hộ không được hiểu theo cách bị giới hạn trong các ví dụ này, mà phải được hiểu là bao gồm ví dụ bất kỳ và tất cả

các dạng biến đổi trở thành hiển nhiên do nội dung được đề xuất trong bản mô tả này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận ra một loạt các thông số không quan trọng có thể được thay đổi hoặc sửa đổi để mang lại kết quả về cơ bản tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Các kháng thể Claudin 6 Liên kết với Claudin 6.

FIG.1 minh họa kết quả của một thử nghiệm liên kết cho thấy MAb Claudin 6 liên kết với Claudin 6 của người. Tế bào thận phôi thai của người 293T (HEK-293T) đã được chuyển nhiễm tạm thời với ADN cho Claudin 6 của người (hsCLDN6) hoặc vector rỗng cùng với GFP (pUC) trong 22 giờ. MAb Claudin 6 (IM136, IM171, IM172 và IM173) được thêm vào ở các độ pha loãng từng bậc (0,0–10 $\mu\text{g/mL}$) và ủ trong 90 phút kèm theo lắc. Sau bước rửa, kháng thể thứ cấp để phát hiện (kháng thể kháng IgG Fc người của chuột liên hợp allophycoyanin; Southern Biotech) được thêm vào và ủ trong 30–45 phút. Tế bào được rửa sạch, và sự phát huỳnh quang được phát hiện bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy Intellicyt thông lượng cao, với định vị bằng cách vẽ đồ thị tán xạ phía trước so với tán xạ bên. Dữ liệu được phân tích trong phần mềm GraphPad Prism dựa trên giá trị trung bình hình học của cường độ huỳnh quang đối với quần thể tế bào trong mỗi giếng.

Ví dụ 2: Các kháng thể Claudin 6 Liên kết ưu tiên với Claudin 6 so với các Protein Claudin khác. FIG.2 minh họa kết quả của thử nghiệm liên kết cho thấy rằng MAb Claudin 6 liên kết với Claudin 6 của người ưu tiên so với các protein Claudin khác. Tế bào thận phôi thai của người 293T (HEK-293T) được chuyển nhiễm tạm thời với ADN cho protein Claudin được chỉ định hoặc vector rỗng cùng với GFP (pUC) trong 22 giờ. Kết quả chứng minh rằng các kháng thể này có thể liên kết ưu tiên với Claudin 6 hơn các thành viên khác trong họ.

Ví dụ 3: Đếm tế bào dòng chảy trên các tế bào HEK-293T được chuyển nhiễm bởi các plasmit biểu hiện các protein được chỉ định. FIG.3 minh họa tính đặc hiệu nếu các kháng thể được thử nghiệm theo phương pháp đếm tế bào dòng chảy, như được thực hiện trong Ví dụ 2.

Ví dụ 4: IM136 và IM171 liên kết với các tế bào PA-1 biểu hiện tự nhiên Claudin-6. Phát hiện theo phương pháp đếm tế bào dòng chảy bằng cách nhuộm tế bào PA-1 với các kháng thể được chỉ định. FIG.4 minh họa các kháng thể liên kết với tế bào PA-1 biểu hiện tự nhiên Claudin-6. Phát hiện bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy.

Ví dụ 5: Các kháng thể liên kết với các tế bào biểu hiện tự nhiên Claudin-6. FIG.5 minh họa các kháng thể bổ sung liên kết với các tế bào PA-1 biểu hiện tự nhiên Claudin-6. Phát hiện bằng đếm tế bào dòng chảy, như được thực hiện trong Ví dụ 4. DENV đại diện cho kháng thể đối chứng âm (chống virus Dengue).

Ví dụ 6: Fig.6 minh họa tính đặc hiệu của MAb Claudin 6 LM171 liên kết với mảng proteome màng (MPA), bao gồm 5.300 protein màng của người được biểu hiện trong tế bào HEK-293 của người. Tế bào đã được thấm với saponin 0,1%, kháng thể được thêm vào MPA ở nồng độ 1 ug/ml và sự gắn kết trên thư viện protein được đo bằng đếm tế bào dòng chảy thông lượng cao (Intellicyt HTFC) bằng cách sử dụng kháng thể thứ cấp phát huỳnh quang. LM171 đặc hiệu cao đối với Claudin 6.

Ví dụ 7: Kháng thể đặc hiệu Claudin 6 có thể hoạt động với một chuỗi nhẹ thông thường 'phổ quát'. Các kháng thể đặc hiệu với Claudin 6 đã được biến đổi để hoán đổi chuỗi nhẹ được xác định ban đầu bằng chuỗi nhẹ thông thường. Các kết quả được minh họa trong bảng dưới đây chứng minh rằng chuỗi nhẹ thông thường cũng có thể hỗ trợ liên kết với Claudin 6 hoặc sự biểu hiện/sản xuất kháng thể. Các kết quả này chứng minh rằng sự liên kết với Claudin 6 chủ yếu được xác định bằng cách sử dụng chuỗi nặng bất kỳ trong số các chuỗi nặng có thể thay đổi và CDR có trong cùng một chuỗi và rằng các chuỗi nặng này có thể được ghép nối với các chuỗi nhẹ này hoặc những chuỗi nhẹ thông thường khác.

Bảng 1. Sự biểu hiện và liên kết của các MAb claudin 6. MAb claudin 6 được điều chế bằng cách sử dụng chuỗi nhẹ tự nhiên của chúng hoặc được điều chế bằng cách sử dụng một chuỗi nhẹ khác. Năng suất thể hiện việc điều chế MAb tinh khiết và ug protein thu được từ quá trình điều chế. Sự liên kết đại diện cho 66 nM MAb được chỉ định liên kết với các tế bào HEK-293T biểu hiện claudin 6 đích. Các đối chứng đại diện cho các MAb tương tự nhuộm các tế bào HEK-293T không được chuyển nhiễm với claudin 6. Sự nhuộm màu được phát hiện bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy (huỳnh quang trung bình hình học). N/A, không có.

Đích	MAb	Năng suất (ug)	Liên kết
CLDN6	IM179	116,2	N/A
CLDN6	IM179 w/ F10h cLC	152,0	N/A
CLDN6	IM180	178,5	46.870
CLDN6	IM180 w/ F10h cLC	166,3	10.085
Đối chứng (- CLDN6)	IM180 w/ F10h cLC	166,3	288
CLDN6	IM271	112,6	62.993
CLDN6	IM271 w/ F10h cLC	124,2	160.301
Đối chứng (- CLDN6)	IM271 w/ F10h cLC	124,2	312

Ví dụ 8: Xác định các gốc quan trọng để liên kết Ab. Kết quả lập bản đồ epitop của Shotgun Mutagenesis. Độ phản ứng (và các khoảng) liên kết trung bình được liệt kê cho tất cả các gốc quan trọng được xác định. Các gốc quan trọng đối với liên kết Ab (được tô màu xám) là các gốc có đột biến âm tính đối với liên kết với Ab thử nghiệm (<30% độ phản ứng kiểu dại), nhưng dương tính với liên kết đối với 3656 Mab đối chứng. MAb 3001-D5 và 3656 là các kháng thể Claudin có phản ứng chéo và liên kết với Claudin 6 và Claudin 9. Do đó, epitop cho MAb IM136 bao gồm các gốc E48, D68, P74, D76 và R158. Các epitop cho MAb IM171 bao gồm T33, N38, E48, D76, A153, E154, Q156 và R158. Các epitop cho MAb IM172 bao gồm N38, E48, Y67, P74, D76, D146, V152, E154, Q156 và R158. Các epitop cho MAb IM173 bao gồm E48, Y67, Q156 và R158. Ví dụ, dữ liệu này minh họa rằng kháng thể liên kết ưu tiên với Claudin 6 hơn Claudin 9 được ưu tiên bao gồm dưới dạng gốc epitop Q156. Dữ liệu này được minh họa trong FIG.8.

Ví dụ 9: Các tế bào CAR-T biểu hiện kháng thể claudin 6 IM136 được hoạt hóa bởi các tế bào biểu hiện claudin 6 của người hoặc chuột. Các tế bào CAR-T không có kháng thể claudin ('Tế bào T-CAR-Âm tính') không được hoạt hóa bởi các tế bào biểu hiện claudin 6. Sự hoạt hóa tế bào được đo bằng sự biểu hiện của CD69 sau khi cùng ủ qua đêm với các tế bào này, khi được phát hiện bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy cho kháng thể kháng CD69. Dữ liệu được minh họa trong FIG.7. Thụ thể khảm bao gồm

miền ngoại bào chứa kháng thể claudin 6 được mô tả ở đây (IM136) là scFv (VL-cầu nối-VH) được dung hợp với miền xuyên màng CD8, 4-1BB, và miền tín hiệu CD3zeta. Cấu trúc này dựa trên cấu trúc CAR được báo cáo trong tài liệu Milone và các đồng tác giả, *Molecular Therapy* vol. 17 no. 8, 1453–1464 tháng 8 năm 2009, được đưa vào đây toàn bộ bằng cách tham chiếu.

Ví dụ 10: Các kháng thể kháng Claudin 6 liên kết đặc hiệu với Claudin 6

Bảng dưới đây cung cấp thông tin liên kết về các kháng thể khác nhau. Các kháng thể này đã được thử nghiệm để liên kết với Claudin 6 cũng như chứng minh tính đặc hiệu của sự liên kết đó so với CLDN9, CLDN4 và CLDN3.

Kháng thể	Liên kết CLDN6 (EC50)	CLDN9	CLDN4	CLDN3
IM-271	nhỏ hơn 4 nM	+/-	-	-
IM-271-1HAQ	nhỏ hơn 4 nM	+/-	+/-	-
IM-271-1HBG	nhỏ hơn 4 nM	-	-	-
IM-271-1HFJ	nhỏ hơn 4 nM	-	-	-
IM-271-1HEP	nhỏ hơn 4 nM	-	-	-
IM-271-1HHP	nhỏ hơn 4 nM	-	+/-	-
IM-35-N1F09-1HA	nhỏ hơn 4 nM	+	+	+
IM-271-1HBF	nhỏ hơn 4 nM	-	+/-	-
IM-271-1HFB	nhỏ hơn 4 nM	-	-	-
IM-271-1HHR	nhỏ hơn 4 nM	-	+/-	+/-
IM-271-1HGT	nhỏ hơn 4 nM	+	+	+/-
IM-35-N2H07-1HA	nhỏ hơn 4 nM	+	+/-	-

Ái lực của các kháng thể khác nhau kháng CLDN6 so với CLDN9, CLDN3 và CLDN4 được đo bằng cảm biến sinh học. Phép đo ái lực bằng cảm biến sinh học của các kháng thể khác nhau kháng các protein được xác định bằng cách sử dụng Forte Octet, được sử dụng để đo bằng cảm biến sinh học, bằng cách sử dụng các protein claudin nguyên vẹn được nhúng trong các hạt giống virut (hạt lipid). K_D cho các kháng thể khác nhau được chỉ ra dưới đây.

Kháng thể	CLDN6 (K_D)	CLDN9 (K_D)
IM-136	12 nM	386 nM
IM-171	3,0 nM	902 nM
IM-172	Nhỏ hơn 0,1 nM	81 nM
IM-173	0,32 nM	N/D
Clinical Benchmark	0,11 nM	94 nM

Dữ liệu này chứng minh rằng các kháng thể này có thể liên kết đặc hiệu với Claudin 6 mà không liên kết đáng kể với CLDN9, CLDN4 và CLDN3.

Tóm lại, các phương án và ví dụ chứng minh khả năng sản xuất và tính đặc hiệu của các kháng thể Claudin 6, có thể được sử dụng cho các phương pháp khác nhau như được đề xuất trong bản mô tả này.

Bản mô tả của mỗi và mọi bằng sáng chế, đơn đăng ký sáng chế, công bố và số truy cập được trích dẫn ở đây đều được đưa vào đây toàn bộ bằng cách tham chiếu.

Mặc dù sáng chế đã được bộc lộ có tham chiếu đến các phương án khác nhau, nhưng rõ ràng là các phương án và biến thể khác của các phương án này có thể được những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nghĩ ra mà không xa rời tinh thần và phạm vi thực sự của sáng chế. Các yêu cầu bảo hộ kèm theo nhằm mục đích sẽ được hiểu là bao gồm tất cả các phương án như vậy và các dạng biến đổi tương đương.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể, bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng chứa CDR1 (HCDR1), CDR2 (HCDR2), và CDR3 (HCDR3) chuỗi nặng, và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ chứa CDR1 (LCDR1), CDR2 (LCDR2), và CDR3 (LCDR3) chuỗi nhẹ, và trong đó kháng thể có:

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 139, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 140, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 82, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 83; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 84; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 85;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 141, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 142, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 57, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 87; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 88; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 89;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 143, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 144, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 92, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 93; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 88; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 94;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 145, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 146, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 97, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 98; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 99; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 100;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 25, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 26, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 27, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 22; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 23; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 24;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 31, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 32, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 33, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 28; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 29; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 30;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 37, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 38, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 39, LCDR1 có trình tự nêu

trong SEQ ID NO: 34; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 29; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 36;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 43, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 44, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 45, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 40; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 41; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 43;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 25, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 26, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 27, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 22; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 23; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 24;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 31, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 46, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 33, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 28; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 29; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 30;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 37, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 48, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 39, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 47; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 29; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 36;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 43, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 49, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 45, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 40; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 41; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 42;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 53, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 54, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 33, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 50; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 51; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 52;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 55, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 54, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 33, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 50; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 51; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 52;

nêu trong SEQ ID NO: 58; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 68; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 60;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 62, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 101, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 69, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 58; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 68; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 60;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 62, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 101, HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 69, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 64; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 59; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 70;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 71, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 72, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 73, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 74; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 59; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 75;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 76, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 77, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 78, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 147; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 59; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 79;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 80, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 81, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 82, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 83; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 84; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 85;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 62, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 86, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 57, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 87; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 88; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 89;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 90, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 91, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 92, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 93; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 88; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 94;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 95, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 96, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 97, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 98; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 99; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 100;

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 62, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 101, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 57, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 58; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 59; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 60; hoặc

HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 62, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 102, và HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 57, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 87; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 88; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 89.

2. Phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể theo điểm 1.
3. Dược phẩm chứa kháng thể theo điểm 1 hoặc phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể này.
4. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 53, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 54, HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 33, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 50; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 51; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 52.
5. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm:
 - a) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 19, vùng biến đổi của chuỗi nhẹ này bao gồm:
 - i. CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 50;
 - ii. CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 51;
 - iii. CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 52; và
 - b) vùng biến đổi của chuỗi nặng có mức độ tương đồng ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 18, vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm:
 - i. CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53;
 - ii. CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54;

iii. CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33.

6. Kháng thể theo điểm 5, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 19, và vùng biến đổi của chuỗi nặng có mức độ tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 18.

7. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 19, vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm:

i. CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 50;

ii. CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 51; và

iii. CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 52.

8. Kháng thể theo điểm 7, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 19.

9. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 62, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 125, HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 69, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 58; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 68; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 60.

10. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 62, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 125, HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 67, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 64; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 59; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 60.

11. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm:

a) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 118, vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm:

i. CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58;

ii. CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 68;

iii. CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60, và

b) vùng biến đổi của chuỗi nặng có mức độ tương đồng ít nhất là 90% với trình tự

axit amin nêu trong SEQ ID NO: 117, vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm:

- i. CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62;
- ii. CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125;
- iii. CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 69.

12. Kháng thể theo điểm 11, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 118, và vùng biến đổi của chuỗi nặng có mức độ tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 117.

13. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm:

a) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 112, vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm:

- i. CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64;
- ii. CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59;
- iii. CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60, và

b) vùng biến đổi của chuỗi nặng có mức độ tương đồng ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 111, vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm:

- i. CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62;
- ii. CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125;
- iii. CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 67.

14. Kháng thể theo điểm 13, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 112, và vùng biến đổi của chuỗi nặng có mức độ tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 111.

15. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 62, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 125, HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 66, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 64; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 59; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 60.

16. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm:

a) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 110, vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm:

- i. CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64;
- ii. CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59;
- iii. CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60, và

b) vùng biến đổi của chuỗi nặng có mức độ tương đồng ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 109, vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm:

- i. CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62;
- ii. CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125;
- iii. CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66.

17. Kháng thể theo điểm 16, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 110, và vùng biến đổi của chuỗi nặng có mức độ tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 109.

18. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 110, vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm:

- i. CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64;
- ii. CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59;
- iii. CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60.

19. Kháng thể theo điểm 18, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 110.

20. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm HCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 62, HCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 125, HCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 65, LCDR1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 64; LCDR2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 59; và LCDR3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 60.

21. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm:

- a) vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 90% với trình tự

axit amin nêu trong SEQ ID NO: 108, vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm:

- i. CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64;
- ii. CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59;
- iii. CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60, và

b) vùng biến đổi của chuỗi nặng có mức độ tương đồng ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 107, vùng biến đổi của chuỗi nặng bao gồm:

- i. CDR1 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62;
- ii. CDR2 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125;
- iii. CDR3 chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 65.

22. Kháng thể theo điểm 21, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 107, và vùng biến đổi của chuỗi nặng có mức độ tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 108.

23. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 108, vùng biến đổi của chuỗi nhẹ bao gồm:

- i. CDR1 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64;
- ii. CDR2 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59; và
- iii. CDR3 chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60.

24. Kháng thể theo điểm 23, trong đó vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có mức độ tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 108.

25. Tế bào bao gồm phân tử axit nucleic theo điểm 2.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Chambers, Ross

Rucker, Joseph

Charpentier, Thomas

Stafford, Lewis J.

Barnes, Trevor

Screnci, Brad

Doranz, Benjamin

<120> KHÁNG THỂ LIÊN KẾT VỚI CLAUDIN 6, PHÂN TỬ AXIT NUCLEIC MÃ HÓA KHÁNG
THỂ NÀY VÀ ĐƯỢC PHẪM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

<130> 134088.01802

<150> 62/806,048

<151> 15-02-2019

<160> 146

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

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

```

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

<210> 2

<211> 128

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 2

Ala Val Thr Leu Asp Glu Ser Gly Gly Gly Leu Gln Thr Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Leu Val Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ala Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Pro Ala Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Arg Asp Asn Gly Gln Ser Thr Val Arg
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ala Ala Gly Arg Thr Tyr Arg Gly Trp Ala Thr Tyr Ile Ala
 100 105 110
 Asp Ser Ile Asp Ala Trp Gly His Gly Thr Glu Val Ile Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 3

<211> 105

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 3

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

<210> 4

<211> 127

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 4

Ala Val Thr Leu Asp Glu Ser Gly Gly Gly Leu Gln Thr Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ala Leu Ser Leu Val Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Gly Ser Thr Gly Ser Ser Thr Gly Tyr Gly Pro Ala Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Gln Ser Thr Leu Arg
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Val Gly Asn Gly Asn Ser Trp Ser Gly Tyr Ile Ala Thr
 100 105 110
 Ser Ile Asp Ala Trp Gly His Gly Thr Glu Val Ile Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 5

<211> 103

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 5

Ala Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Ala Asn Leu Gly Gly Thr Val

1 5 10 15

Lys Leu Thr Cys Ser Gly Gly Ser Ser Gly Tyr Gly Trp Tyr Gln Gln

20 25 30

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

35 40 45

Arg Pro Ser Asp Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Leu Ser Gly Ser

50 55 60

Thr Gly Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Ala Asp Asp Glu Ala Val

65 70 75 80

Tyr Phe Cys Gly Ser Thr Asp Asn Ser Tyr Val Gly Ile Phe Gly Ala

85 90 95

Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu

100

<210> 6

<211> 128

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 6

Ala Val Thr Leu Asp Glu Ser Gly Gly Gly Leu Gln Thr Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ala Leu Ser Leu Val Cys Lys Gly Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Thr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Tyr Ser Gly Ser Arg Thr Tyr Tyr Gly Ala Ala Val Gln

50 55 60

Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Gln Ser Thr Val Arg Leu

65 70 75 80

Gln Leu Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys Ser Ser Tyr Cys Thr Ala Trp Thr Gly Cys Asp Val Tyr Ala Gly

100 105 110

Gly Ser Ile Asp Ala Trp Gly His Gly Thr Glu Val Ile Val Ser Ser

115 120 125
 <210> 7
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> trình tự tổng hợp
 <400> 7
 Ala Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Ala Thr Pro Gly Gly Thr Val
 1 5 10 15
 Glu Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ser Ser Asp Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Pro Gly Ser Ala Pro Val Thr Val Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Asn Asp Lys Arg Pro Ser Ser Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Ala Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Ala
 65 70 75 80
 Asp Asp Glu Ala Val Tyr Phe Cys Gly Ser Tyr Asp Ser Ser Thr Gly
 85 90 95
 Ile Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
 100 105
 <210> 8
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> trình tự tổng hợp
 <400> 8
 Ala Val Thr Leu Asp Glu Ser Gly Gly Gly Leu Gln Thr Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ala Leu Ser Leu Val Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met Phe Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Asp Ser Gly Ser Thr Thr Phe Tyr Gly Ser Ala Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Gln Ser Thr Val Arg Leu
 65 70 75 80
 Gln Leu Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
 Lys Asp Ala Tyr Gly Tyr Cys Gly Trp Ser Gly Cys Ser Ala Asp Ser
 100 105 110
 Ile Asp Ala Trp Gly His Gly Thr Glu Val Ile Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 9
 <211> 102
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> trình tự tổng hợp
 <400> 9
 Ala Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Ala Asn Pro Gly Gly Thr Val
 1 5 10 15
 Glu Ile Thr Cys Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Tyr Gly Trp Tyr Gln Gln
 20 25 30
 Lys Ser Pro Gly Ser Ala Pro Val Thr Val Ile Tyr Tyr Asn Asp Lys
 35 40 45
 Arg Pro Ser Asp Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser
 50 55 60
 Thr Gly Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Ala Asp Asp Glu Ala Val
 65 70 75 80
 Tyr Phe Cys Gly Gly Trp Asp Ser Ser Gly Gly Ile Phe Gly Ala Gly
 85 90 95
 Thr Thr Leu Thr Val Leu
 100
 <210> 10
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> trình tự tổng hợp
 <400> 10
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ala Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

7

20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Gly Ser Thr Gly Ser Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Val Gly Asn Gly Asn Ser Trp Ser Gly Tyr Ile Ala Thr
 100 105 110
 Ser Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 13

<211> 104

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 13

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

<210> 14

<211> 128

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 14

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Thr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Tyr Ser Gly Ser Arg 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

Lys Ser Ser Tyr Cys Thr Ala Trp Thr Gly Cys Asp Val Tyr Ala Gly

100 105 110

Gly Ser Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 15

<211> 105

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 15

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly

20 25 30

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Ser

35 40 45

Asn Asp Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser

50 55 60

Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp

65 70 75 80

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Tyr Asp Ser Ser Thr Gly Ile Phe

85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 16

<211> 126

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 16

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Asp Ser Gly Ser Thr Thr Phe 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
 Lys Asp Ala Tyr Gly Tyr Cys Gly Trp Ser Gly Cys Ser Ala Asp Ser
 100 105 110
 Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 17

<211> 103

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 17

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

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

<210> 18

<211> 127

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 18

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Val Gly Asn Gly Asn Ser Trp Ser Gly Tyr Ile Ala Thr

100 105 110

Ser Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 19

<211> 105

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 19

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Tyr

20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Thr Asn

35 40 45

Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly

50 55 60

Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala
 65 70 75 80
 Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly Ile Phe
 85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 20

<211> 127

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 20

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Val Gly Asn Gly Asn Ser Trp Ser Gly Tyr Ile Ala Thr
 100 105 110

Ser Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 21

<211> 105

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 21

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Tyr
 20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val Ile Tyr Gly Thr Asn
 35 40 45
 Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly
 50 55 60
 Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala
 65 70 75 80
 Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly Ile Phe
 85 90 95
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 22

Cys Ser Gly Asp Ser Ser Trp Tyr Gly Tyr Gly
 1 5 10

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 23

Ile Tyr Glu Ser Gly Lys Arg Pro
 1 5

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 24

Cys Gly Ser Ala Asp Ser Asn Ser Ile Gly Ile Phe
 1 5 10

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 25

Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr Asp Met Gly Trp Val

1 5 10

<210> 26

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 26

Val Ala Ser Ile Tyr Ser Ser Ala Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala

1 5 10

<210> 27

<211> 22

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 27

Cys Ala Lys Ala Ala Gly Arg Thr Tyr Arg Gly Trp Ala Thr Tyr Ile

1 5 10 15

Ala Asp Ser Ile Asp Ala

20

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 28

Cys Ser Gly Gly Ser Ser Gly Tyr Gly

1 5

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 29

Ile Tyr Ser Asn Asp Lys Arg Pro

1 5

<210> 30

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 30

Cys Gly Ser Thr Asp Asn Ser Tyr Val Gly Ile Phe

1 5 10

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 31

Gly Phe Asp Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val

1 5 10

<210> 32

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 32

Val Ala Gly Ile Gly Ser Thr Gly Ser Ser Thr Gly Tyr Gly

1 5 10

<210> 33

<211> 21

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 33

Cys Ala Lys Ser Val Gly Asn Gly Asn Ser Trp Ser Gly Tyr Ile Ala

1 5 10 15

Thr Ser Ile Asp Ala

20

<210> 34

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 34

Cys Ser Gly Asp Ser Ser Asp Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly

1

5

10

<210> 35

<400> 35

000

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 36

Cys Gly Ser Tyr Asp Ser Ser Thr Gly Ile Phe

1

5

10

<210> 37

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 37

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr Thr Met Gln Trp Val

1

5

10

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 38

Val Ala Gly Ile Tyr Ser Gly Ser Arg Thr Tyr Tyr Gly

1 5 10
 <210> 39
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> trình tự tổng hợp
 <400> 39
 Cys Ala Lys Ser Ser Tyr Cys Thr Ala Trp Thr Gly Cys Asp Val Tyr
 1 5 10 15
 Ala Gly Gly Ser Ile Asp Ala
 20
 <210> 40
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> trình tự tổng hợp
 <400> 40
 Cys Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Tyr Gly
 1 5
 <210> 41
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> trình tự tổng hợp
 <400> 41
 Ile Tyr Tyr Asn Asp Lys Arg Pro
 1 5
 <210> 42
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> trình tự tổng hợp
 <400> 42
 Cys Gly Gly Trp Asp Ser Ser Gly Gly Ile Phe
 1 5 10
 <210> 43

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 43

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Phe Trp Val

1 5 10

<210> 44

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 44

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

1 5 10

<210> 45

<211> 21

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 45

Cys Ala Lys Asp Ala Tyr Gly Tyr Cys Gly Trp Ser Gly Cys Ser Ala

1 5 10 15

Asp Ser Ile Asp Ala

20

<210> 46

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 46

Val Ala Gly Ile Gly Ser Thr Gly Ser Ser Thr Gly Tyr Ala

1 5 10

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 47

Cys Ser Gly Asp Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10

<210> 48

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 48

Val Ala Gly Ile Tyr Ser Gly Ser Arg Thr Tyr Tyr Ala

1 5 10

<210> 49

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 49

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

1 5 10

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 50

Cys Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Gly

1 5

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 51

Ile Tyr Gly Thr Asn Lys Arg Pro

1 5
 <210> 52
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> trình tự tổng hợp
 <400> 52

Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly Ile Phe

1 5 10
 <210> 53
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> trình tự tổng hợp
 <400> 53

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val

1 5 10
 <210> 54
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> trình tự tổng hợp
 <400> 54

Val Ala Gly Ile Ser Ser Ser Gly Arg Tyr Thr Gly Tyr Ala

1 5 10
 <210> 55
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> trình tự tổng hợp
 <400> 55

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val

1 5 10
 <210> 56
 <211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 56

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 57

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 57

Ser Val Gly Asn Gly Asn Ser Trp Ser Gly Tyr Ile Ala Thr Ser Ile

1 5 10 15

Asp Ala

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 58

Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Gly

1 5

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 59

Gly Thr Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 60

Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly Ile

1 5 10

<210> 61

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 61

Ser Val Gly Asn Gly Asn Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr Ser Ile

1 5 10 15

Asp Ala

<210> 62

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 62

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 63

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 63

Ser Val Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr Ser Ile

1 5 10 15

Asp Ala

<210> 64

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 64

Ser Ala Gly Ser Gly Leu Tyr Gly

1 5

<210> 65

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 65

Ser Met Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr Ser Ile

1 5 10 15

Asp Ala

<210> 66

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 66

Ser Met Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr Ser Ile

1 5 10 15

Asp Val

<210> 67

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 67

Ser Val Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr Ser Leu

1 5 10 15

Asp Ala

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 68

Gly Thr Tyr Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 69

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 69

Ser Val Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr Ser Leu

1 5 10 15

Asp Val

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 70

Gly Ser Asn Asp Ala Ser Thr Asn Ala Gly Ile

1 5 10

<210> 71

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 71

Ser Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 72

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

1

5

10

15

Gly

<210> 73

<211> 26

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 73

Ser Pro Gly Asp Ser Asp Trp Cys Gly Trp Ala Gly Tyr Gly Ile Tyr

1

5

10

15

Ser Cys Arg Val Ala Gly Phe Ile Asp Ala

20

25

<210> 74

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 74

Ser Gly Gly Tyr Asn Gly His Tyr Gly

1

5

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 75

Gly Gly Tyr Asp Ser Ser Ala Gly Ile

1

5

<210> 76

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 76

Gly Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 77

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 77

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

1 5 10 15

Gly

<210> 78

<211> 20

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 78

Gly Thr Gly Tyr Cys Asp Trp Ser Gly Trp Cys Tyr Ser Gly Ala Ala

1 5 10 15

Asn Ile Asp Ala

20

<210> 79

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 79

Gly Ser Glu Asp Ser Ser Ser Gly Ala Gly Ile

1 5 10

<210> 80

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 80

Ser Tyr Asp Met Gly

1 5

<210> 81

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 81

Ser Ile Tyr Ser Ser Ala Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Pro Ala Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 82

<211> 19

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 82

Ala Ala Gly Arg Thr Tyr Arg Gly Trp Ala Thr Tyr Ile Ala Asp Ser

1 5 10 15

Ile Asp Ala

<210> 83

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 83

Ser Gly Asp Ser Ser Trp Tyr Gly Tyr Gly

1 5 10

<210> 84

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 84

Glu Ser Gly Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 85

Gly Ser Ala Asp Ser Asn Ser Ile Gly Ile

1 5 10

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 86

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

1 5 10 15

Gly

<210> 87

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 87

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Tyr Gly

1 5

<210> 88

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 88

Ser Asn Asp Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 89

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 89

Gly Ser Thr Asp Asn Ser Tyr Val Gly Ile

1 5 10

<210> 90

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 90

Ser Tyr Thr Met Gln

1 5

<210> 91

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 91

Gly Ile Tyr Ser Gly Ser Arg Thr Tyr Tyr Gly Ala Ala Val Gln Gly

1 5 10 15

<210> 92

<211> 20

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 92

Ser Ser Tyr Cys Thr Ala Trp Thr Gly Cys Asp Val Tyr Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ile Asp Ala

20

<210> 93

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 93

Ser Gly Asp Ser Ser Asp Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 94

Gly Ser Tyr Asp Ser Ser Thr Gly Ile

1 5

<210> 95

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 95

Ser Tyr Ser Met Phe

1 5

<210> 96

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 96

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

1 5 10 15

<210> 97

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 97

Asp Ala Tyr Gly Tyr Cys Gly Trp Ser Gly Cys Ser Ala Asp Ser Ile

1 5 10 15

Asp Ala

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 98

Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Tyr Gly

1 5

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 99

Tyr Asn Asp Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 100

Gly Gly Trp Asp Ser Ser Gly Gly Ile

1 5

<210> 101

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 101

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

1 5 10 15

Gly

<210> 102

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 102

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

1 5 10 15

Gly

<210> 103

<211> 127

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 103

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Val Gly Asn Gly Asn Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr

100 105 110

Ser Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 104

<211> 105

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 104

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Tyr

20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Thr Asn

35 40 45

Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly

50 55 60

Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala

65 70 75 80

Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly Ile Phe

85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 105

<211> 127

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 105

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Val Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr
 100 105 110

Ser Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 106

<211> 105

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 106

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Ala Gly Ser Gly Leu Tyr Gly Trp Tyr
 20 25 30

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

Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly
 50 55 60

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

Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly Ile Phe
 85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 107

<211> 127

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 107

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Met Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr
 100 105 110
 Ser Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 108

<211> 105

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 108

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

<210> 109

<211> 127

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 109

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Ser Ser Ser Gly Arg Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Met Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr
 100 105 110
 Ser Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 110
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> trình tự tổng hợp
 <400> 110
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Ala Gly Ser Gly Leu Tyr Gly Trp Tyr
 20 25 30
 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Thr Asn
 35 40 45
 Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly
 50 55 60
 Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala
 65 70 75 80
 Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly Ile Phe
 85 90 95
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105
 <210> 111
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> trình tự tổng hợp
 <400> 111

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Ser Ser Ser Gly Arg Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Val Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr
 100 105 110
 Ser Leu Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 112

<211> 105

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 112

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

<210> 113

<211> 127

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 113

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Met Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr

100 105 110

Ser Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 114

<211> 105

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 114

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Tyr

20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Thr Tyr

35 40 45

Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly

50 55 60

Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala

65 70 75 80

Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly Ile Phe

85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 115

<211> 127

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 115

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gly Ile Ser Ser Ser Gly Arg Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Met Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr
100 105 110
Ser Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 116

<211> 105

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 116

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

```
<210> 117
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> trình tự tổng hợp
<400> 117
```

<210>	118
<211>	105
<212>	PRT
<213>	Trình tự nhân tạo
<220>	
<223>	trình tự tổng hợp
<400>	118

40

35 40 45
 Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly
 50 55 60
 Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala
 65 70 75 80
 Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Ser Ser Thr Asn Ala Gly Ile Phe
 85 90 95
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 119

<211> 127

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 119

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Ser Ser Ser Gly Arg Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Val Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr
 100 105 110
 Ser Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 120

<211> 105

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 120

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

```

1             5             10             15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Ala Gly Ser Gly Leu Tyr Gly Trp Tyr
      20             25             30
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Thr Asn
      35             40             45
Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly
      50             55             60
Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala
65             70             75             80
Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Asn Asp Ala Ser Thr Asn Ala Gly Ile Phe
      85             90             95
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100             105
<210> 121
<211> 135
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> trình tự tổng hợp
<400> 121
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1             5             10             15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
      20             25             30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35             40             45
Ala Gly Ile Gly Ser Ser Gly Ile Tyr Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
      50             55             60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65             70             75             80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85             90             95
Ala Lys Ser Pro Gly Asp Ser Asp Trp Cys Gly Trp Ala Gly Tyr Gly
      100             105             110
Ile Tyr Ser Cys Arg Val Ala Gly Phe Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly
      115             120             125
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      130             135
<210> 122
<211> 104

```

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 122

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Thr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu

65 70 75 80

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Asp Ser Ser Ala Gly Ile Phe Gly

85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

<210> 123

<211> 129

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 123

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Gly Thr Gly Tyr Cys Asp Trp Ser Gly Trp Cys Tyr Ser Gly

100 105 110

Ala Ala Asn Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 115 120 125

Ser

<210> 124

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 124

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Tyr Tyr
 20 25 30

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

Gly Thr Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Glu Asp Ser Ser Ser Gly Ala
 85 90 95

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

<210> 125

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 125

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

Gly

<210> 126

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 126

Ser Met Gly Ser Gly Val Ser Trp Ser Gly Tyr Val Ala Thr Ser Leu

1 5 10 15

Asp Val

<210> 127

<211> 103

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 127

Ala Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Ala Asn Pro Gly Glu Thr Val

1 5 10 15

Lys Ile Thr Cys Ser Gly Gly Tyr Asn Gly His Tyr Gly Trp Tyr Gln

20 25 30

Gln Lys Ser Pro Gly Ser Ala Pro Val Thr Val Ile Tyr Ser Asn Asn

35 40 45

Gln Arg Pro Ser Asn Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly

50 55 60

Ser Thr Ser Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Arg Ala Glu Asp Glu Ala

65 70 75 80

Val Tyr Phe Cys Gly Gly Tyr Asp Ser Ser Ala Gly Ile Phe Gly Ala

85 90 95

Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu

100

<210> 128

<211> 104

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 128

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Ser Asn

35 40 45
 Asn Gln Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
 50 55 60
 Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu
 65 70 75 80
 Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Asp Ser Ser Ala Gly Ile Phe Gly
 85 90 95
 Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100

<210> 129

<211> 106

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 129

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

<210> 130

<211> 110

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 130

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Gly Ser Ser Asn Tyr Ala Gly

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

<210> 131

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 131

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

<210> 132

<211> 105

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 132

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

```
<210> 133
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
```

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

```
<210> 134
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> trình tự tổng hợp
```

<400> 134

```

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

```

<210> 135

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 135

```

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

```

<210> 136

<211> 18

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 136

Gly Gln Ser Ser Arg Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly

1

5

10

15

Gly Ser

<210> 137

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 137

Gly Gly Gly Gly Ser

1

5

<210> 138

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 138

Gly Gly Gly Gly Ala

1

5

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 139

Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr

1

5

<210> 140

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 140

Tyr Ser Ser Ala Ser Ser Thr Tyr

1 5

<210> 141

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 141

Gly Phe Asp Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 142

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 142

Gly Ser Thr Gly Ser Ser

1 5

<210> 143

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 143

Gly Phe Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 144

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> trình tự tổng hợp

<400> 144

Tyr Ser Gly Ser Arg

1 5

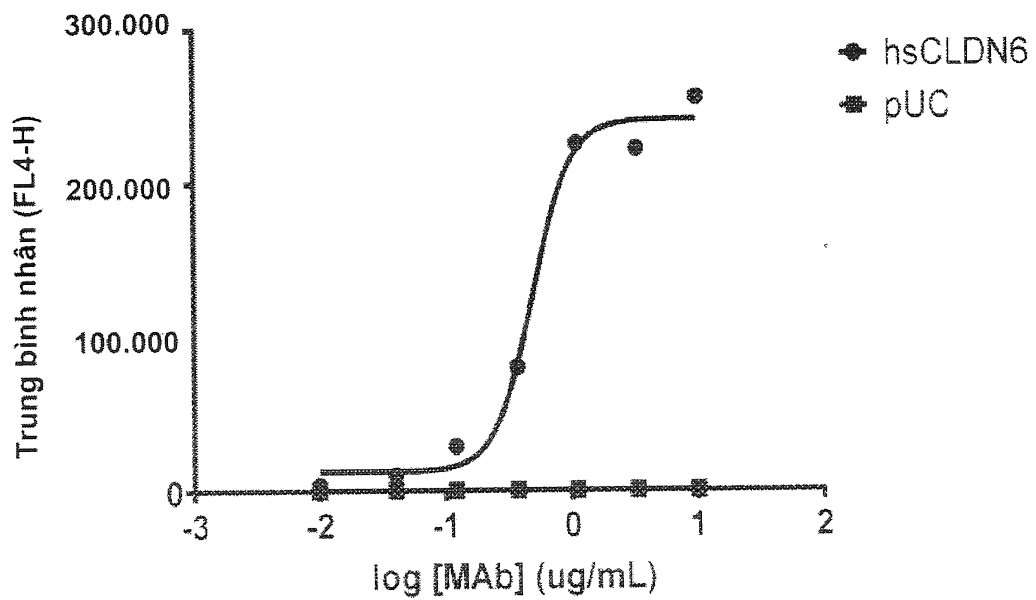
<210> 145

<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> trình tự tổng hợp
<400> 145
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 146
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> trình tự tổng hợp
<400> 146
Asp Ser Gly Ser Thr
1 5

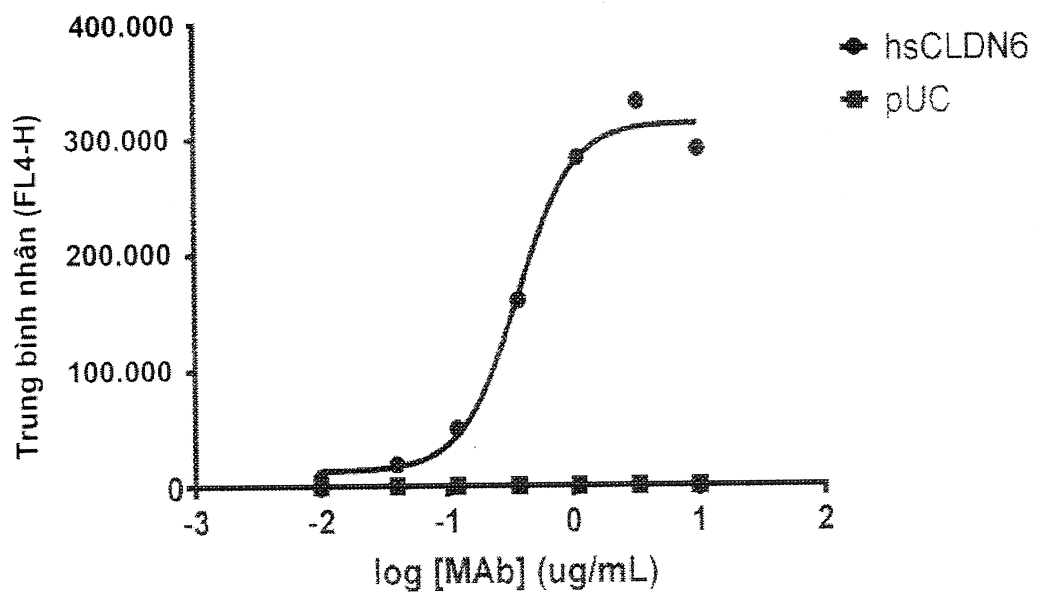
1/10

FIG. 1

IM-136



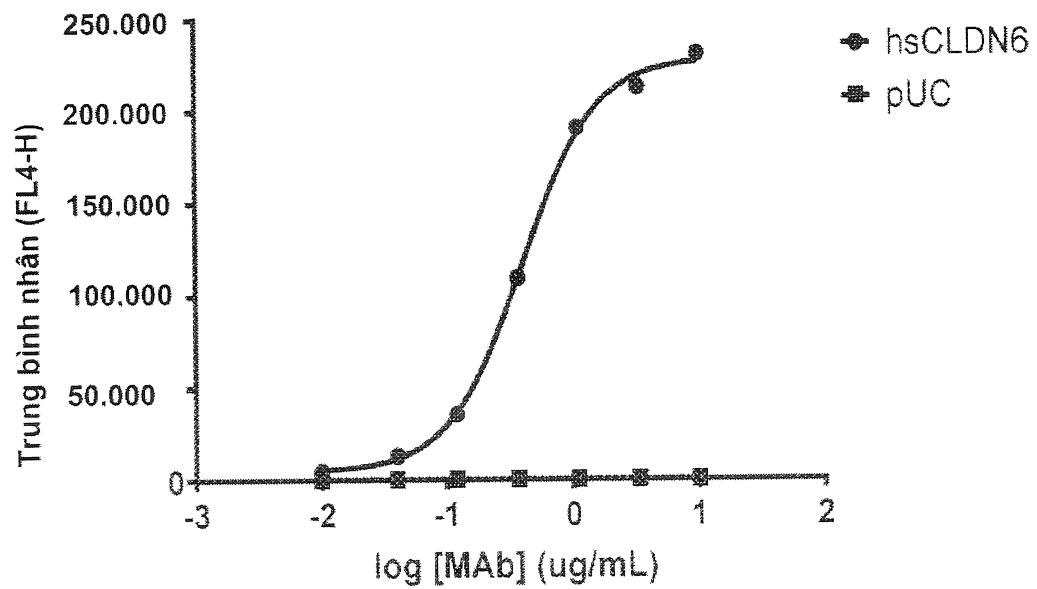
IM-172



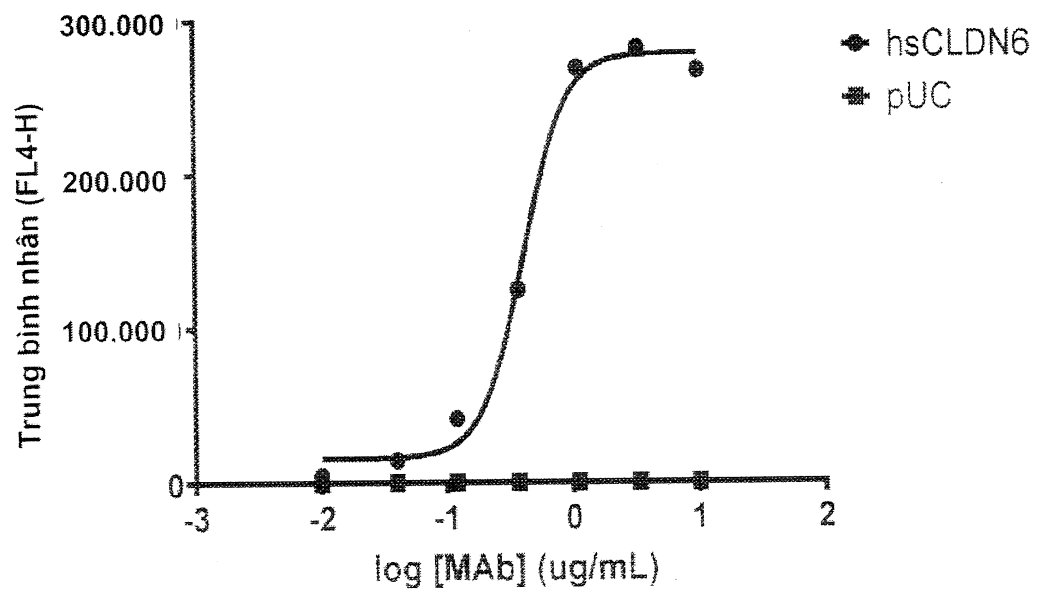
2/10

FIG.1 TIẾP

IM-171



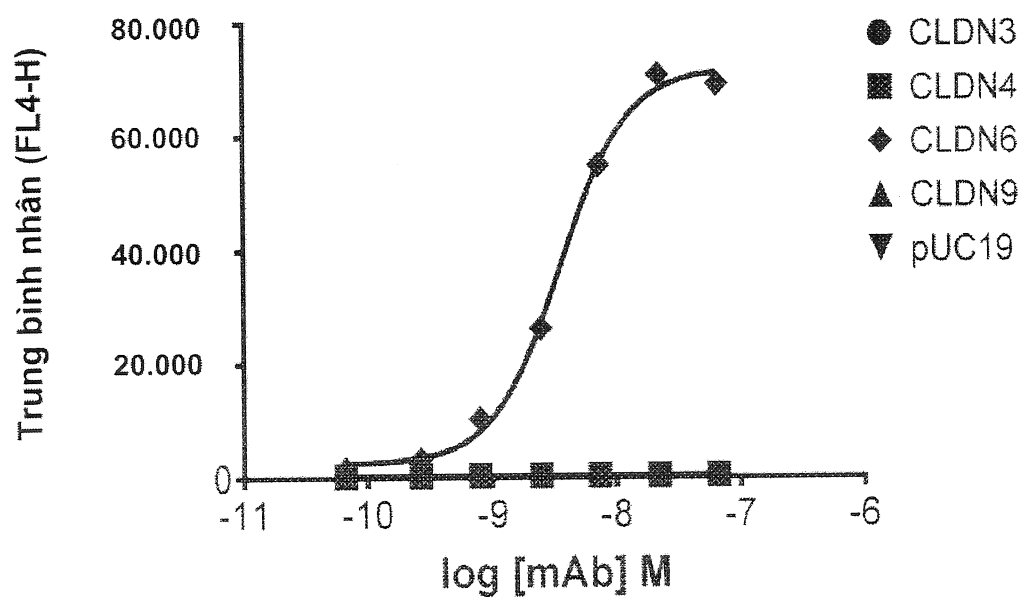
IM-173



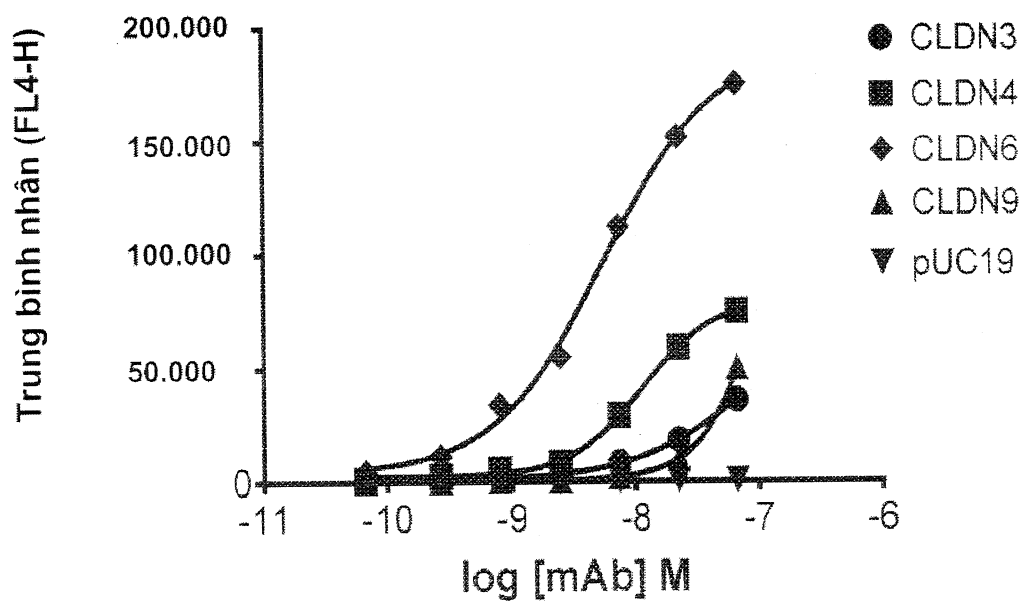
3/10

FIG. 2

IM-136



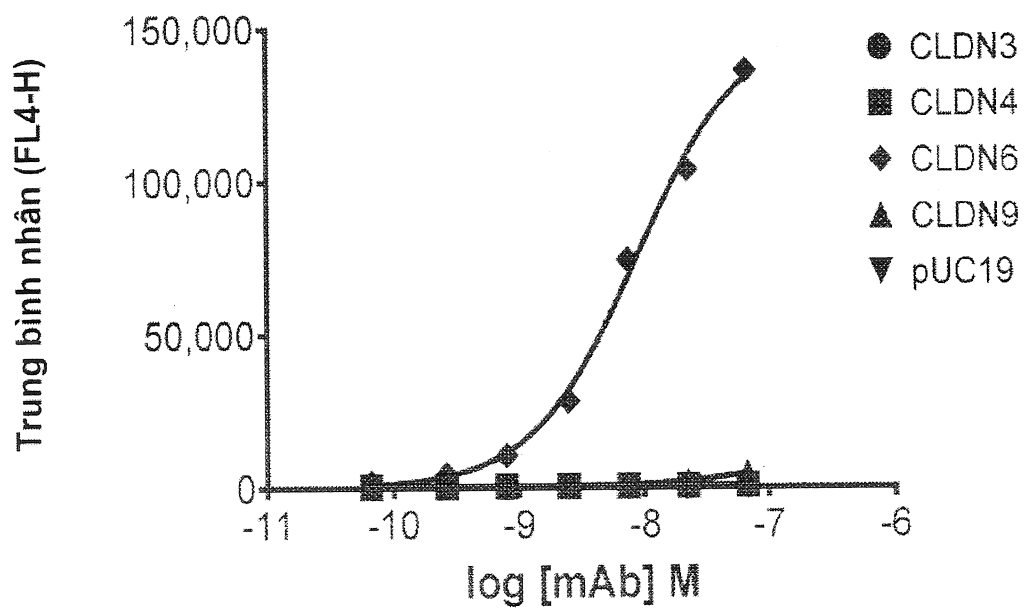
IM-172



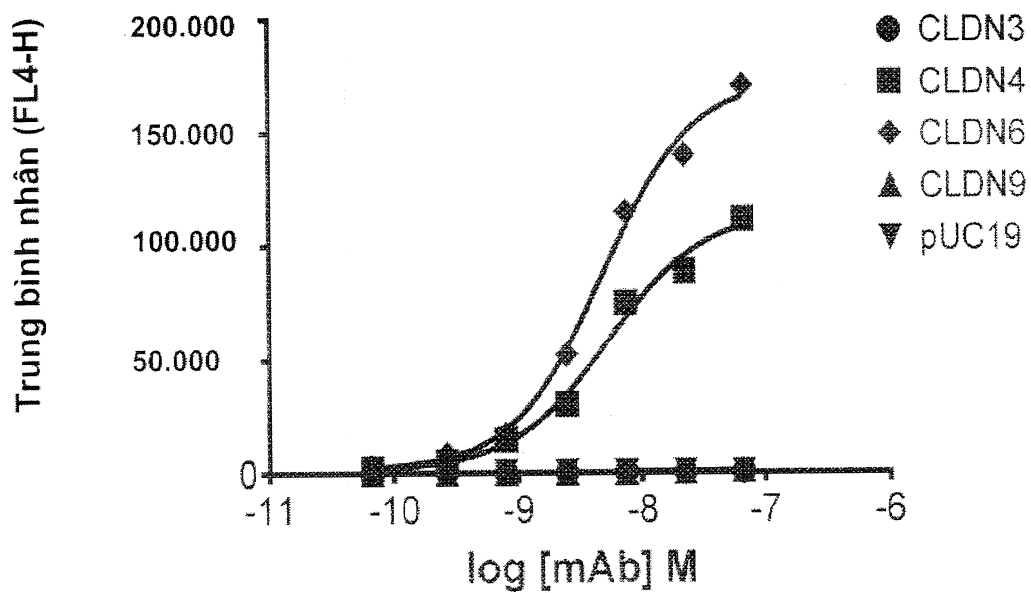
4/10

FIG.2 TIẾP

IM-171

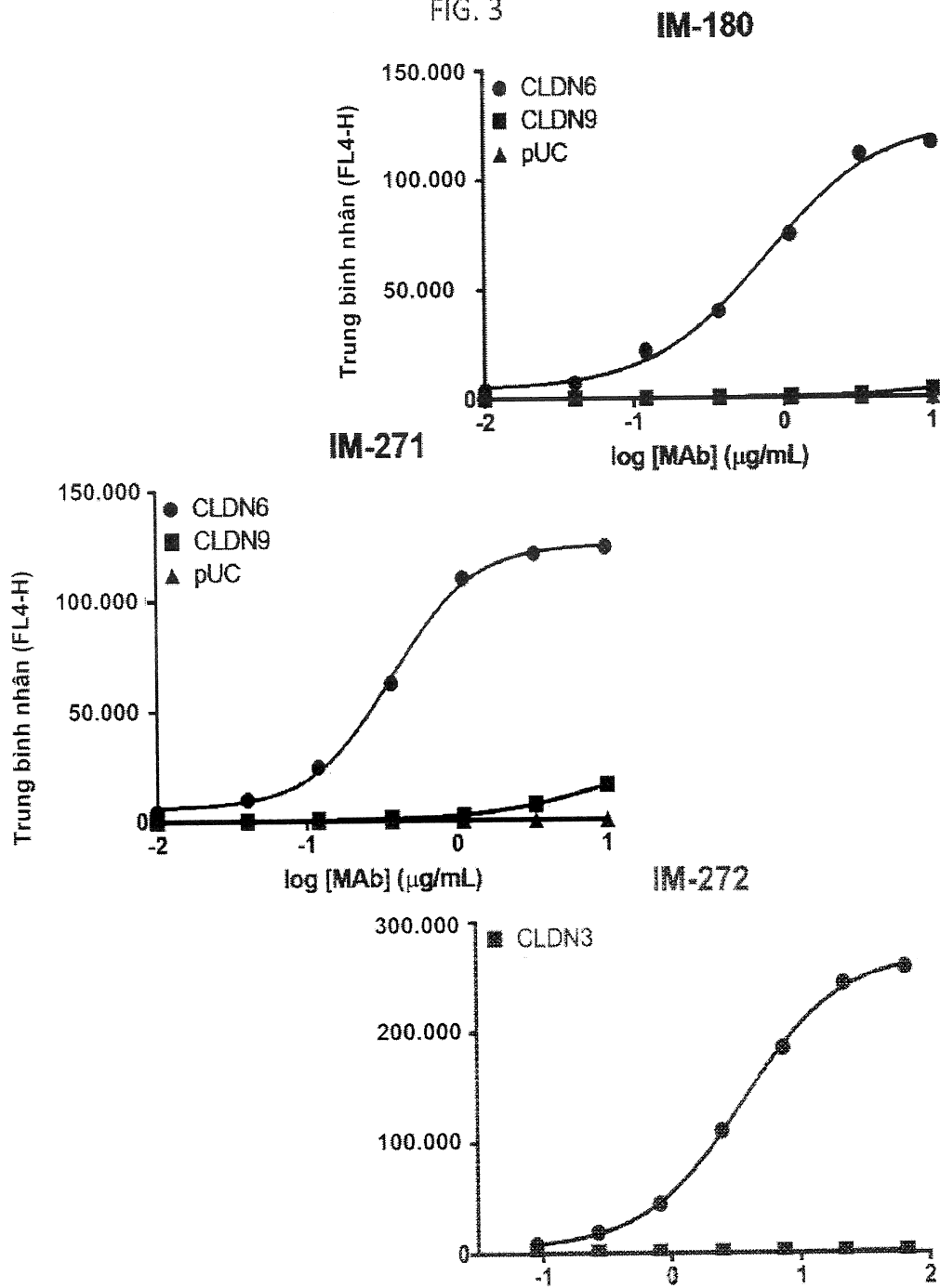


IM-173



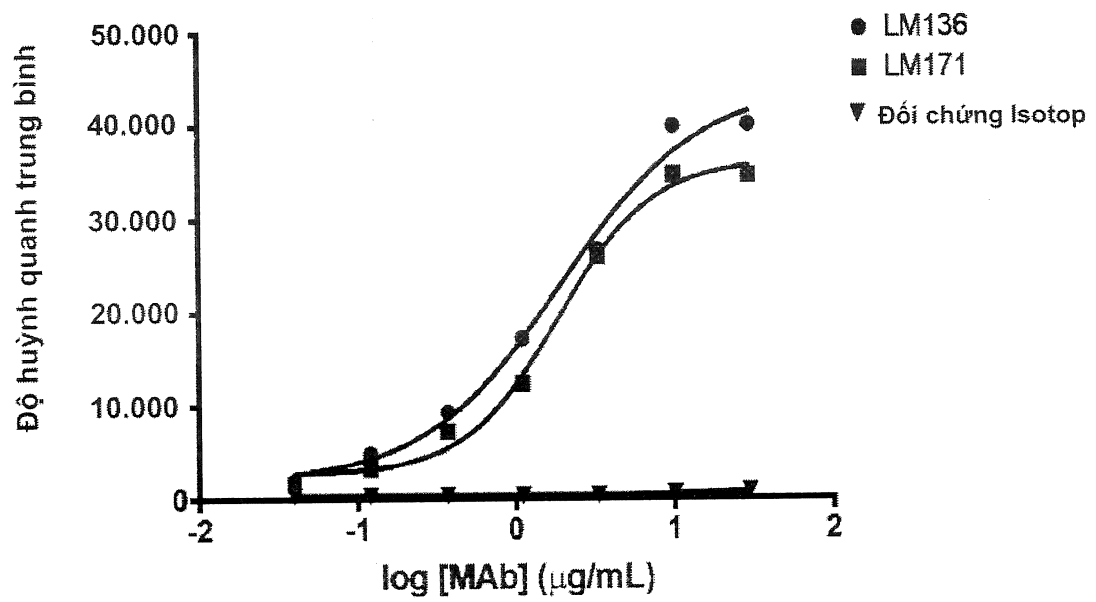
5/10

FIG. 3



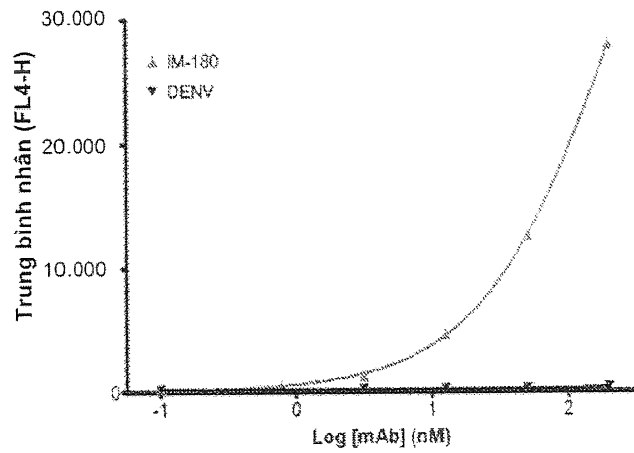
6/10

FIG. 4

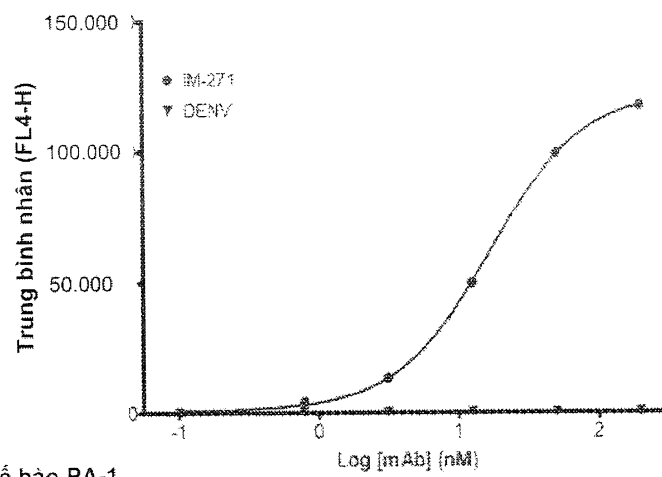


7/10

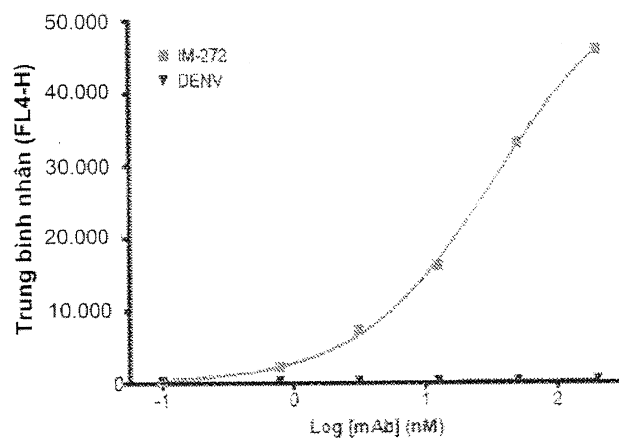
Tế bào PA-1 FIG. 5



Tế bào PA-1

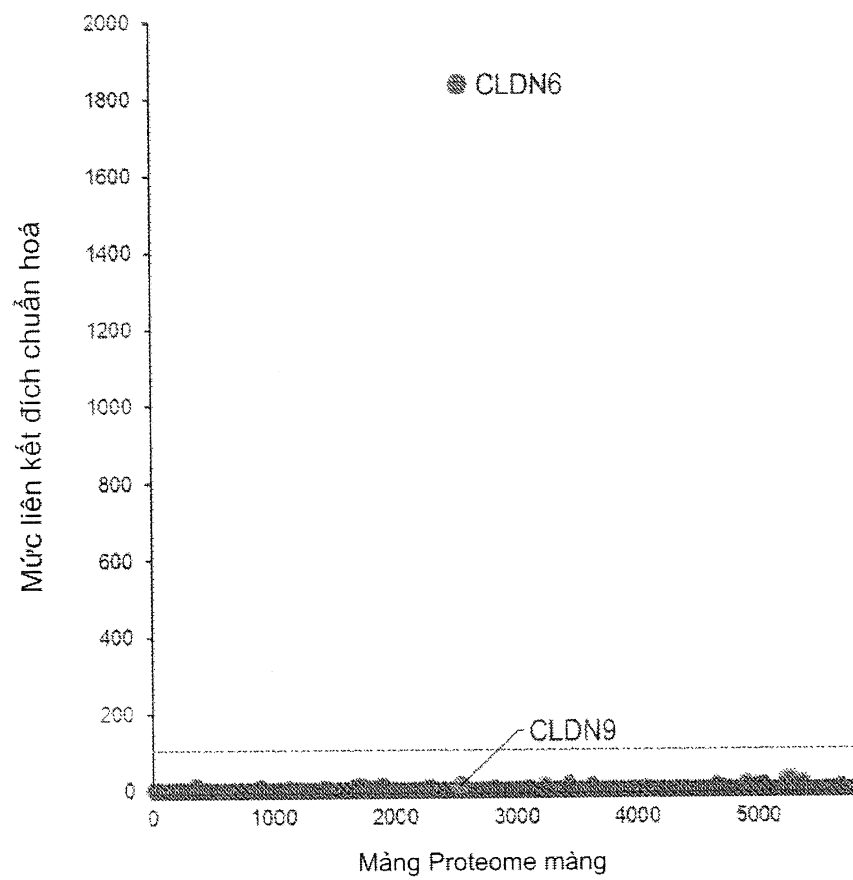


Tế bào PA-1



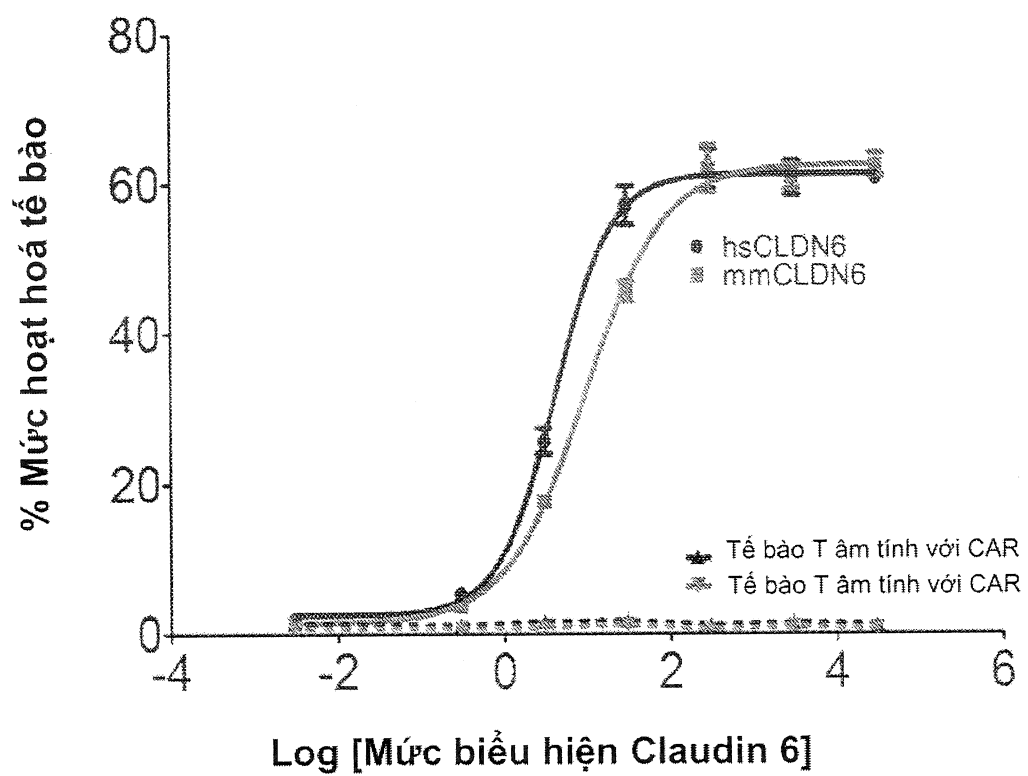
8/10

FIG. 6



9/10

FIG. 7



10/10

FIG. 8

Đột biến	Mức độ phản ứng liên kết (% WT)					
	3001-D5 MAb	LM136 MAb	LM171 MAb	LM172 Fab	LM173 MAb	3656 MAb
T33A	356,9 (20)	202,4 (128)	22,8 (4)	71,3 (38)	116,2 (12)	130,6 (2)
N38A	57,2 (7)	78,4 (37)	22,4 (12)	3,1 (30)	86,0 (6)	90,3 (8)
V45A	12,3 (1)	85,0 (35)	88,4 (36)	250,0 (101)	76,1 (10)	108,7 (2)
E48A	11,1 (1)	5,3 (7)	0,9 (1)	-10,7 (34)	-0,5 (2)	151,3 (9)
Y67A	5,9 (2)	44,2 (14)	97,2 (11)	-4,0 (26)	28,8 (5)	167,6 (39)
D68A	235,2 (74)	10,2 (6)	93,7	563,4 (482)	89,6 (4)	120,1 (33)
P74A	27,7 (4)	26,5 (11)	37,5 (16)	-0,1 (16)	147,1 (32)	164,0 (12)
D76A	49,2 (17)	17,9 (1)	6,0 (1)	2,2 (19)	76,8 (11)	64,3 (0)
Q78A	22,0 (0)	170,0 (42)	150,7 (106)	69,2 (52)	143,9 (20)	130,6 (36)
D146A	61,4 (21)	91,0 (7)	57,6 (1)	10,3 (13)	119,2 (23)	113,0 (6)
V152A	121,1 (41)	134,7 (86)	128,7 (46)	17,5 (36)	58,2 (10)	106,9 (22)
A153S	151,4	134,6 (58)	24,0 (16)	107,6 (80)	113,3 (11)	105,2 (1)
E154A	45,1 (20)	142,6 (51)	4,0 (0)	18,7 (22)	133,8 (27)	101,6 (36)
Q156A	179,2 (52)	190,5 (85)	102,5 (11)	2,0 (44)	0,9 (6)	150,9 (24)
Q156L	126,0 (64)	41,7 (26)	10,0 (3)	11,8 (35)	10,7 (8)	72,5 (4)
R158A	82,0 (14)	1,3 (1)	1,3 (0)	1,3 (29)	3,6 (1)	167,4 (10)