(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) **1-0050142**

(51)[7] **C07K 16/28**; A61K 39/395; A61P 35/00 (13) **B**

(21) 1-2019-06196
(22) 05/04/2018
(86) PCT/EP2018/058752 05/04/2018
(87) WO2018/185232 A1 11/10/2018
(30) 62/481,973 05/04/2017 US
(45) 25/08/2025 449
(43) 25/08/2020 389A
(73) Les Laboratoires Servier (FR)
50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France
(72) LINDSTED Trine (DK); GRANDAL Michael Monrad (DK); MELANDER Eva Maria Carlsen (SE); FRÖHLICH Camilla (DK); PEDERSEN Mikkel Wandahl (DK); KRAGH Michael (DK); LANTTO Johan (SE); GAD Monika (DK); HORAK Ivan David (DK).
(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) HỖN HỢP KHÁNG THỂ, DƯỢC PHẨM BAO GỒM HỖN HỢP KHÁNG THỂ VÀ KHÁNG THỂ ĐA ĐẶC HIỆU

(21) 1-2019-06196

(57) Sáng chế này đề cập đến các liệu pháp điều trị kết hợp hướng đích hai hoặc tất cả PD-1, TIM -3 và LAG-3 bằng cách sử dụng các kháng thể đặc hiệu cho các mục tiêu này ở những bệnh nhân cần tăng cường khả năng miễn dịch. Sáng chế cũng đề cập đến các chế phẩm hữu ích trong các liệu pháp điều trị. Các liệu pháp điều trị này hữu ích trong việc điều trị các bệnh như ung thư.

Tham khảo chéo đến đơn liên quan

Đơn này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ Đơn Sáng chế Hoa Kỳ số 62/481.973, nộp ngày 5 tháng 4 năm 2017, mà toàn bộ nội dung bộc lộ được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn.

Danh mục trình tự

Sáng chế này bao gồm Danh mục Trình tự đã được nộp điện tử dưới định dạng ASCII và được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn. Bản sao điện tử của Danh mục Trình tự nói trên được tạo ngày 23 tháng 3 năm 2018, có tên là 022675_WO058_SL.txt và có dung lượng 232.360 byte.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế cung cấp một phương pháp tăng cường khả năng miễn dịch (ví dụ điều trị ung thư) ở người bệnh cần điều trị bằng cách cho bệnh nhân dùng kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó và/hoặc kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó. Ngoài ra, sáng chế cung cấp dược phẩm bao gồm hỗn hợp kháng thể này, sử dụng hỗn hợp kháng thể này để tăng cường khả năng miễn dịch và/hoặc điều trị ung thư ở bệnh nhân, chế phẩm bao gồm hỗn hợp kháng thể và phù hợp để tăng cường khả năng miễn dịch ở bệnh nhân, kháng thể đa đặc hiệu hướng đích PD-1 cũng như TIM-3 và/hoặc LAG-3.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

PD-1, còn được gọi là Protein chết tế bào theo chương trình 1 và CD279, là một thụ thể bề mặt tế bào axit amin 268 thuộc siêu họ globulin miễn dịch. PD-1 là thành viên của họ CD28 gồm các chất điều hoà tế bào T và được biểu hiện trên các tế bào T, tế bào B và đại thực bào. Nó liên kết các phối tử PD-L1 (còn

được gọi là chất đồng đẳng B7) và PD-L2 (còn được gọi là B7-DC). PD-1 là protein màng typ I có cấu trúc bao gồm miền IgV ngoại bào, miền xuyên màng và đuôi nội bào chứa hai vị trí phosphoryl hóa. Được biết đến như một protein kiểm soát miễn dịch, PD-1 hoạt động như một thụ thể điều biến miễn dịch cảm ứng, đóng vai trò trong, ví dụ, điều hòa âm tính các phản ứng của tế bào T đối với kích thích kháng nguyên.

PD-L1 là phối tử chiếm ưu thế đối với PD-1. Liên kết của PD-L1 với PD-1 ức chế hoạt tính tế bào T, làm giảm sản xuất xytokin và ức chế sự tăng sinh tế bào T. Các tế bào ung thư biểu hiện PD-L1 có thể khai thác cơ chế này để vô hiệu hóa hoạt tính chống khối u của tế bào T thông qua liên kết của PD-L1 với thụ thể PD-1. Do các đặc tính điều hòa đáp ứng miễn dịch của nó, PD-1 đã được nghiên cứu như là một đích tiềm năng cho liệu pháp miễn dịch, bao gồm điều trị ung thư và các bệnh tự miễn. Hai kháng thể kháng PD-1 là pembrolizumab và nivolumab, đã được phê duyệt ở Mỹ và châu Âu để điều trị một số loại ung thư nhất định.

Các protein kiểm soát miễn dịch khác bao gồm TIM-3 (thụ thể chứa miền muxin và globulin miễn dịch tế bào T 3) và LAG-3 (gen kích hoạt tế bào lympho 3). TIM-3, còn được gọi là HAVCR2 (thụ thể tế bào virut viêm gan A2) hoặc CD366, là một thành viên của họ protein miền muxin và globulin miễn dịch tế bào T. TIM-3 được mã hóa ở người bởi gen Havcr2 và là glycoprotein typ I 33 kDa với miền IgV ngoại vi màng và miền muxin ở gần màng. Nó chứa một vùng được bảo toàn gồm năm gốc Tyr trong miền nội bào, được phosphoryl hóa khi liên kết phối tử. TIM-3 được biểu hiện bằng một loạt các tế bào khác nhau có nguồn gốc từ cả hai nhánh thích ứng và tự nhiên của hệ thống miễn dịch, bao gồm tế bào T, tế bào tua, đại thực bào và tế bào giết tự nhiên (natural killer - NK). Sự biểu hiện của TIM-3 ở mức thấp trên các tế bào T nguyên vẹn nhưng được điều chỉnh tăng cao khi kích hoạt tế bào T. Trái ngược với các tế bào T, các tế bào tự nhiên như tế bào tua, tế bào NK và bạch cầu đơn nhân có sự biểu hiện TIM-3 cơ bản cao. TIM-3 đã được liên kết với một số phối tử, chủ yếu là ngẫu nhiên, bao gồm galectin-9, phosphatidylserin, CEACAM-1 và HMGB-1, nhưng vai trò chính xác của các phối tử này hiện chưa được biết.

Mặc dù TIM-3 đã được đề xuất là chất ức chế điểm kiểm soát, nhưng rất ít bằng chứng cho thấy rằng TIM-3 trực tiếp làm trung gian ức chế hoạt hóa tế bào T hoặc tiết xytokin theo cách tương tự với PD-1 chẳng hạn. Hơn thế nữa, và trái ngược với PD-1, TIM-3 dường như đóng một vai trò trong việc điều hòa các tế bào của hệ thống tự nhiên, và đặc biệt là các tế bào tua. Phần lớn các dữ liệu chức năng liên quan đến TIM-3 và vai trò của nó trong miễn dịch học khối u đến từ các nghiên cứu in vivo sử dụng các kháng thể khác nhau. Trong hầu hết các nghiên cứu này, do thiếu xác thực về kháng thể, không rõ liệu các tác dụng của kháng thể TIM-3 có được trung gian bởi sự ức chế liên kết phối tử hoặc tác dụng chủ vận lên đích hay không. Do các đặc tính điều hòa đáp ứng miễn dịch, TIM-3 đã được nghiên cứu như một đích tiềm năng cho liệu pháp miễn dịch, bao gồm điều trị ung thư và các bệnh tự miễn. Kháng thể kháng TIM-3 duy nhất hiện đang được phát triển lâm sàng, nhưng hiện không có kháng thể kháng TIM-3 nào được phê duyệt.

LAG-3 (gen kích hoạt tế bào lympho 3), còn được gọi là CD223, là một protein siêu họ globulin miễn dịch có chức năng như một thụ thể điểm kiểm soát miễn dịch. Protein trưởng thành là protein xuyên màng typ I axit amin 503 với bốn miền giống Ig ngoại bào. Nó được biểu hiện trên nhiều loại tế bào khác nhau bao gồm tế bào T hoạt hóa, tế bào T điều hòa (Treg), tế bào giết tự nhiên, tế bào B và tế bào tua plasmacytoid. Thông tin về dữ liệu trình tự, tổ chức exon/intron và khu trú nhiễm sắc thể của LAG-3 chỉ ra rằng nó có liên quan chặt chẽ với CD4. Tương tự như CD4, LAG-3 liên kết các phân tử MHC lớp II, mặc dù có ái lực cao hơn và ở vị trí khác biệt so với CD4.

LAG-3 là một thụ thể đồng ức chế được cho là điều hoà sự tăng sinh, sự hoạt hóa và sự ổn định nội mô của tế bào T theo cách tương tự như CTLA-4 và PD-1. Khi phối tử liên kết với miền ngoại bào, LAG-3 phát huy tác dụng của nó thông qua việc truyền tín hiệu tiếp theo qua miền tế bào chất. Phối tử đặc trưng nhất cho LAG-3 là MHC lớp II (MHCII), nhưng các phối tử LAG-3 khác đã được mô tả, bao gồm LSECtin. LAG-3 không có motif ITIM hoặc ITSM cổ điển, nhưng có motif KIEELE được bảo toàn (SEQ ID NO: 397) được cho là không thể thiếu để đạt được tác dụng ức chế hoạt tính tế bào T. Cơ chế chính xác mà LAG-3 tác

dụng đến hoạt tính tế bào T chưa được hiểu rõ. LAG-3 ức chế sự mở rộng của tế bào T bằng cách ngăn chặn sự xâm nhập của các tế bào T đã được kích hoạt vào giai đoạn sinh trưởng của chu kỳ tế bào, dẫn đến sự tích tụ của các tế bào trong pha S. LAG-3 cũng được cho là có vai trò trong việc tăng cường hoạt tính ức chế của các tế bào T điều hoà và trong việc điều chỉnh chức năng của tế bào tua. Các tế bào ung thư có khả năng điều chỉnh tăng biểu hiện của MHCII, là phối tử liên kết LAG-3 trên tế bào T tác động, từ đó ức chế hoạt tính của chúng và tạo ra sự thoát khỏi miễn dịch của khối u.

Xét thấy vai trò quan trọng của PD-1, LAG-3, và TIM-3 như các chất điều biến miễn dịch, cần có các liệu pháp chữa bệnh kết hợp mới và tiến bộ hướng đích các thụ thể này để điều trị các bệnh ung thư và các bệnh rối loạn nhất định của hệ thống miễn dịch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế dựa trên phát hiện về hiệu lực tăng cường miễn dịch của kháng thể kháng PD-1, như được mô tả ở đây, tăng lên đáng kể khi kháng thể được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 và/hoặc kháng thể kháng LAG-3. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các liệu pháp điều trị kết hợp của sáng chế đặc biệt hiệu quả trong điều trị ung thư ở người bệnh bằng cách kích hoạt khả năng miễn dịch chống ung thư của chính bệnh nhân đó. So với các phương pháp điều trị ung thư hiện có, bao gồm cả phương pháp điều trị bằng kháng thể, người ta dự tính rằng các liệu pháp điều trị kết hợp của sáng chế có thể mang lại đáp ứng lâm sàng vượt trội.

Theo đó, sáng chế cung cấp một phương pháp tăng cường khả năng miễn dịch ở người bệnh cần điều trị, chẳng hạn như bệnh nhân ung thư, bằng cách cho bệnh nhân dùng (1) kháng thể kháng PD-1, hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, cạnh tranh để liên kết với PD-1 ở người với, hoặc liên kết với cùng epitope của PD-1 ở người như, kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm 12819.15384, 12748.15381, 12748.16124, 12865.15377, 12892.15378, 12796.15378

13112.15380; và (2) kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó và/hoặc kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó. Theo một số phương án nhất định, phương pháp này bao gồm việc sử dụng kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, và kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 liên kết với epitope của PD-1 ở người bao gồm:

a) các gốc V64, L128, P130, K131 và A132 của SEQ ID NO: 388;

b) các gốc V44 và T145 của SEQ ID NO: 388;

c) các gốc K131 và E136 của SEQ ID NO: 388; hoặc

d) các gốc V44 và T145 của SEQ ID NO: 388.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 liên kết với một epitope của PD-1 ở người bao gồm:

a) các gốc 56-64, 69-90 và 122-140 của SEQ ID NO: 388;

b) các gốc 69-90 và 122-140 của SEQ ID NO: 388;

c) các gốc 69-75 của SEQ ID NO: 388;

d) các gốc 136-140 của SEQ ID NO: 388; hoặc

e) các gốc 69-75 và 136-140 của SEQ ID NO: 388.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 có ít nhất một trong số các đặc tính sau:

a) liên kết với PD-1 ở người với K_D từ 750 pM trở xuống;

b) liên kết với PD-1 ở khỉ cynomolgus với K_D từ 7 nM trở xuống;

c) liên kết với PD-1 ở chuột nhà với K_D từ 1 nM trở xuống;

d) không liên kết với PD-1 ở chuột cống;

e) làm tăng tiết IL-2 trong xét nghiệm máu toàn phần Staphylococcal enterotoxin B (SEB);

f) làm tăng tiết IFN-γ trong xét nghiệm phản ứng tế bào lympho hỗn hợp một chiều;

g) ức chế sự tương tác của PD-1 với PD-L1 ít nhất 60% ở nồng độ 10 μg/mL trong xét nghiệm cạnh tranh tế bào học dòng chảy;

h) ngăn chặn liên kết của PD-L1 và PD-L2 với PD-1 ít nhất 90% ở nồng độ 10 μg/mL như được xác định bằng phân tích Giao thoa kế lớp sinh học; và

i) ức chế sự sinh trưởng khối u in vivo.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng PD-1 có tất cả các đặc tính nêu trên.

Theo một số phương án, các vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (H-CDR) 1-3 và các vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (L-CDR) 1-3 của kháng thể kháng PD-1 có chứa các trình tự axit amin của:

a) SEQ ID NO: 228-233, tương ứng;

b) SEQ ID NO: 238-243, tương ứng;

c) SEQ ID NO: 248-253, tương ứng;

d) SEQ ID NO: 258-263, tương ứng;

e) SEQ ID NO: 268-273, tương ứng;

f) SEQ ID NO: 278-283, tương ứng;

g) SEQ ID NO: 288-293, tương ứng; hoặc

h) SEQ ID NO: 298-303, tương ứng.

Theo một số phương án, các miền biến đổi chuỗi nặng và nhẹ của kháng thể kháng PD-1 có chứa các trình tự axit amin của:

a) SEQ ID NO: 226 và 227, tương ứng;

b) SEQ ID NO: 236 và 237, tương ứng;

c) SEQ ID NO: 236 và 392, tương ứng;

d) SEQ ID NO: 246 và 247; tương ứng;

e) SEQ ID NO: 256 và 257, tương ứng;

f) SEQ ID NO: 266 và 267, tương ứng;

g) SEQ ID NO: 276 và 277, tương ứng;

h) SEQ ID NO: 286 và 287, tương ứng; hoặc

i) SEQ ID NO: 296 và 297, tương ứng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm:

a) chuỗi nặng (HC) có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375 và chuỗi nhẹ (LC) có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379;

b) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 237 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379;

c) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 392 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379;

d) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 246 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 247 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379;

e) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 256 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 257 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379;

f) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 266 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 267 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379;

g) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 276 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 277 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379;

h) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 286 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 287 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379; hoặc

i) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 296 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 297 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 cạnh tranh để liên kết với TIM-3 ở người với, hoặc liên kết với cùng epitope của TIM-3 ở người như, kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm 15086.17145, 15086.15086, 15086.16837, 15086.17144, 20131, 20293, 15105, 15107, 15109, 15174, 15175, 15260, 15284, 15299, 15353, 15354, 17244, 17245, 19324, 19416, 19568, 20185, 20300, 20362, và 20621.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 liên kết với epitope của TIM-3 ở người bao gồm:

a) các gốc P50, V60, F61, E62, G64, R69, I117, M118 và D120 của SEQ ID NO: 389;

b) các gốc F61, R69 và I117 của SEQ ID NO: 389; hoặc

c) các gốc P50, F61, E62, I117, M118 và D120 của SEQ ID NO: 389.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 liên kết với epitope của TIM-3 ở người bao gồm:

a) các gốc 62-67 của SEQ ID NO: 389; hoặc

b) các gốc 114-117 của SEQ ID NO: 389.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 có ít nhất một trong số các đặc tính sau:

a) liên kết với TIM-3 ở người với K_D từ 23 nM trở xuống, được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt;

b) liên kết với TIM-3 ở khỉ cynomolgus với K_D từ 22 nM trở xuống, được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt;

c) liên kết với TIM-3 ở người với EC50 từ 1,2 nM trở xuống, được đo bằng ELISA;

d) liên kết với TIM-3 ở khỉ cynomolgus với EC50 từ 46 nM trở xuống, được đo bằng ELISA;

e) tăng tiết IFN-γ trong xét nghiệm phản ứng tế bào lympho hỗn hợp một chiều;

f) tăng tiết IFN- γ trong xét nghiệm phản ứng tế bào lympho hỗn hợp hai chiều;

g) tăng tiết TNF-α trong xét nghiệm phản ứng tế bào lympho hỗn hợp một chiều;

h) tăng tiết TNF-α từ các tế bào tua; và

i) ức chế sự tương tác của TIM-3 với phosphatidylserin.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng TIM-3 có ít nhất các đặc tính a), c), d), e), g), h) và i).

Theo một số phương án, H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của kháng thể kháng TIM-3 có chứa các trình tự axit amin của:

a) SEQ ID NO: 8-13, tương ứng;

b) SEQ ID NO: 18-23, tương ứng;

c) SEQ ID NO: 28-33, tương ứng;

d) SEQ ID NO: 38-43, tương ứng;

e) SEQ ID NO: 48-53, tương ứng;

f) SEQ ID NO: 58-63, tương ứng;

g) SEQ ID NO: 68-73, tương ứng;

h) SEQ ID NO: 78-83, tương ứng;

i) SEQ ID NO: 88-93, tương ứng;

j) SEQ ID NO: 98-103, tương ứng;

k) SEQ ID NO: 108-113, tương ứng;

l) SEQ ID NO: 118-123, tương ứng;

m) SEQ ID NO: 128-133, tương ứng;

n) SEQ ID NO: 138-143, tương ứng;

o) SEQ ID NO: 148-153, tương ứng;

p) SEQ ID NO: 158-163, tương ứng;

q) SEQ ID NO: 168-173, tương ứng;

r) SEQ ID NO: 178-183, tương ứng;

s) SEQ ID NO: 188-193, tương ứng;

t) SEQ ID NO: 198-203, tương ứng;

u) SEQ ID NO: 208-213, tương ứng; hoặc

v) SEQ ID NO: 218-223, tương ứng.

Theo một số phương án, các miền biến đổi chuỗi nặng và nhẹ của kháng thể kháng TIM-3 có chứa các trình tự axit amin của:

a) SEQ ID NO: 7 và 4, tương ứng;

b) SEQ ID NO: 3 và 4, tương ứng;

c) SEQ ID NO: 16 và 17, tương ứng;

d) SEQ ID NO: 26 và 27, tương ứng;

e) SEQ ID NO: 36 và 37, tương ứng;

f) SEQ ID NO: 46 và 47, tương ứng;

g) SEQ ID NO: 56 và 57, tương ứng;

h) SEQ ID NO: 66 và 67, tương ứng;

i) SEQ ID NO: 76 và 77, tương ứng;

j) SEQ ID NO: 86 và 87, tương ứng;

k) SEQ ID NO: 96 và 97, tương ứng;

l) SEQ ID NO: 106 và 107, tương ứng;

m) SEQ ID NO: 116 và 117, tương ứng;

n) SEQ ID NO: 126 và 127, tương ứng;

o) SEQ ID NO: 136 và 137, tương ứng;

p) SEQ ID NO: 146 và 147, tương ứng;

q) SEQ ID NO: 156 và 157, tương ứng;

r) SEQ ID NO: 166 và 167, tương ứng;

s) SEQ ID NO: 176 và 177, tương ứng;

t) SEQ ID NO: 186 và 187, tương ứng;

u) SEQ ID NO: 196 và 197, tương ứng;

v) SEQ ID NO: 206 và 207, tương ứng; hoặc

w) SEQ ID NO: 216 và 217, tương ứng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm:

a) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

b) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

c) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

d) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

e) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 36 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 37 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

f) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 47 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

g) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

h) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 67 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

i) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 76 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

j) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 86 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 87 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

k) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 96 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 97 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

l) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 106 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 107 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

m) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 116 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 117 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

n) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 127 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

o) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 136 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

p) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 146 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 147 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

q) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 156 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 157 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

r) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 166 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 167 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

s) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 176 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 177 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

t) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 186 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 187 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

u) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 196 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 197 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

v) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 206 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 207 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378; hoặc

w) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 216 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 217 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 cạnh tranh để liên kết với LAG-3 ở người với, hoặc liên kết với cùng epitope của LAG-3 ở người như, kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm 15532, 15646, 15723, 15595, 15431, 15572, và 15011.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 liên kết với epitope của LAG-3 ở người bao gồm:

a) các gốc H85, P86, A87, P89, S91, W92 và G93 của SEQ ID NO: 68;

b) các gốc A40, Q41, P43, P46, P49, D52, T62, Q64, H65, Q66, P67, D68, G93, P94, P96, R98, Y99, T100, V101, P106, G107, R119, E124, G130, D131, S133, R137, P138, D143, R148 và R163 của SEQ ID NO: 68;

c) các gốc A40, Q41, P43, P46, P49, D52, T62, Q64, H65, Q66, P67, D68, P96, Y99, T100, V101, P106, G107, R119, E124, R129, G130, D131, S133, R137, P138, D143, R148 và R163 của SEQ ID NO: 68; hoặc

d) các gốc G107, L109, R110 và S111 của SEQ ID NO: 68.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 liên kết với epitope của LAG-3 ở người bao gồm:

a) các gốc 98-105 của SEQ ID NO: 68;

b) các gốc 78-105 và 123-131 của SEQ ID NO: 68;

c) các gốc 23-30, 40-66, 88-105, 123-137 và 148-152 của SEQ ID NO: 68; hoặc

d) các gốc 23-30, 40-66, 98-105, 118-137 và 148-161 của SEQ ID NO: 68.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 có ít nhất một trong số các đặc tính sau:

a) ở nồng độ 20 µg/mL, làm giảm hơn 85% liên kết của LAG-3 ở người với MHC lớp II ở người trên các tế bào A375 so với kháng thể đối chứng âm tính được xác định bằng xét nghiệm cạnh tranh tế bào học dòng chảy;

b) ở nồng độ 20 µg/mL, làm giảm từ 35% đến 85% liên kết của LAG-3 ở người với MHC lớp II ở người trên các tế bào A375 so với kháng thể đối chứng âm tính được xác định bằng xét nghiệm cạnh tranh tế bào học dòng chảy;

c) ngăn chặn liên kết giữa LAG-3 ở người được biểu hiện trên các tế bào Jurkat và MHC lớp II ở người được biểu hiện trên các tế bào Raji;

d) liên kết với LAG-3 ở người với EC50 từ 0,1 nM trở xuống, được đo bằng phương pháp tế bào học dòng chảy;

e) liên kết với LAG-3 ở khỉ cynomolgus với EC50 từ 0,3 nM trở xuống, được đo bằng phương pháp tế bào học dòng chảy;

f) liên kết với LAG-3 ở người với K_D từ 3,0 x 10^{-8} trở xuống, được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt;

g) liên kết với LAG-3 ở khỉ cynomolgus với K_D từ 1,5 x 10^{-7} trở xuống, được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt;

h) liên kết với LAG-3 ở chuột nhà với K_D từ 3,5 x 10^{-8} trở xuống, được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt;

i) kích thích sản xuất IL-2 trong các tế bào đơn nhân máu ngoại vi ở người (PBMC) được điều trị bằng độc tố ruột nhóm B (SEB);

j) làm giảm nồng độ tế bào của LAG-3 trong các tế bào T ở người;

k) làm giảm mức độ hòa tan của LAG-3 trong nuôi cấy tế bào T ở người;

l) gây ra sự thoái lui sinh trưởng của khối u *in vivo*;

m) làm chậm sự sinh trưởng của khối u *in vivo*; và

n) không liên kết với cùng epitope của LAG-3 ở người, như kháng thể 25F7-Lag3.5.

Theo một số phương án nhất định, kháng thể kháng LAG-3 có ít nhất các đặc tính a), c), d), e), f), g), i), j), k), m), và n).

Theo một số phương án, H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của kháng thể kháng LAG-3 có chứa các trình tự axit amin của:

a) SEQ ID NO: 318-323, tương ứng;

b) SEQ ID NO: 308-313, tương ứng;

c) SEQ ID NO: 328-333, tương ứng;

d) SEQ ID NO: 339-343, tương ứng;

e) SEQ ID NO: 349-353, tương ứng;

f) SEQ ID NO: 358-363, tương ứng; hoặc

g) SEQ ID NO: 368-373, tương ứng.

Theo một số phương án, các miền biến đổi chuỗi nặng và nhẹ của kháng thể kháng LAG-3 có chứa các trình tự axit amin của:

a) SEQ ID NO: 316 và 317, tương ứng;

b) SEQ ID NO: 306 và 307, tương ứng;

c) SEQ ID NO: 327 và 327, tương ứng;

d) SEQ ID NO: 336 và 336, tương ứng;

e) SEQ ID NO: 346 và 347, tương ứng;

f) SEQ ID NO: 356 và 357, tương ứng; hoặc

g) SEQ ID NO: 366 và 367, tương ứng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm:

a) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

b) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 306 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 307 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

c) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 326 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 327 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

d) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 336 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 337 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

e) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 346 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 347 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

f) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 356 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 357 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378; hoặc

g) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 366 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 367 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân dùng:

a) kháng thể kháng PD-1 mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 228-233, tương ứng; và kháng thể kháng TIM-3 mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 8-13, tương ứng;

b) kháng thể kháng PD-1 mà VH và VL của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và 227, tương ứng; và kháng thể kháng TIM-3 mà VH và VL của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7 và 4, tương ứng; hoặc

c) kháng thể kháng PD-1 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và 375 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227 và 379; và kháng thể kháng TIM-3 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7 và 377 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4 và 378.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân dùng:

a) kháng thể kháng PD-1 mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 228-233, tương ứng; và kháng thể kháng LAG-3 mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 318-323, tương ứng;

b) kháng thể kháng PD-1 mà VH và VL của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và 227, tương ứng; và kháng thể kháng LAG-3 mà VH và VL của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và 317, tương ứng; hoặc

c) kháng thể kháng PD-1 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và 375 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227 và 379; và kháng thể kháng LAG-3 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và 375 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317 và 378.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân dùng:

a) kháng thể kháng PD-1 mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 228-233, tương ứng; kháng thể kháng TIM-3 mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 8-13, tương ứng; và kháng thể kháng LAG -3 mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 318-323, tương ứng;

b) kháng thể kháng PD-1 mà VH và VL của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và 227, tương ứng; kháng thể kháng TIM-3 mà VH và VL của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7 và 4, tương ứng; và kháng thể kháng LAG-3 mà VH và VL của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và 317, tương ứng; hoặc

c) kháng thể kháng PD-1 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và 375 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227 và 379; kháng thể kháng TIM-3 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7 và 377 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4 và 378; và kháng thể kháng LAG-3 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và 375 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317 và 378.

Các kháng thể hoặc các phần liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng cho bệnh nhân đồng thời (ví dụ, trong một dược phẩm duy nhất) hoặc tuần tự.

Các liệu pháp điều trị của sáng chế hữu ích trong điều trị bệnh nhân bị ung thư, chẳng hạn như bệnh ác tính về huyết học (hematological malignancy) (ví dụ, bệnh bạch cầu, ung thư hạch Hodgkin hoặc ung thư hạch không Hodgkin) hoặc khối u rắn. Theo một số phương án, bệnh nhân có thể có khối u ác tính, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư bàng quang, ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ, ung thư buồng trứng, ung thư đại trực tràng, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư biểu mô tế bào Merkel, u xơ cơ, u thần kinh đệm, hoặc u nguyên bào thần kinh đệm. Các liệu pháp điều trị của sáng chế có thể bao gồm thêm phương pháp trị xạ, hoặc ít nhất một trong số tác nhân hóa trị liệu, tác nhân chống ung thư, và tác nhân chống tạo mạch.

Ngoài ra, sáng chế cung cấp kháng thể đa đặc hiệu (ví dụ, đặc hiệu kép hoặc đặc hiệu ba), liên kết đặc hiệu với: a) PD-1 ở người và TIM-3 ở người; b) PD-1 ở người và LAG-3 ở người; hoặc c) PD-1 ở người, kháng TIM-3 ở người, và LAG -3 ở người. Theo một số phương án nhất định, kháng thể đa đặc hiệu bao gồm phần liên kết kháng nguyên của kháng thể kháng PD-1 như được mô tả ở đây, phần liên kết kháng nguyên của kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, và/hoặc phần liên kết kháng nguyên của kháng thể kháng LAG-3 như được mô tả ở đây.

Ngoài ra, sáng chế cung cấp dược phẩm bao gồm (1) kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây, (2) kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó và/hoặc kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó và (3) tá dược dược dụng. Kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng LAG-3 có thể được chọn từ những kháng thể được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm:

a) kháng thể kháng PD-1 mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 228-233, tương ứng; kháng thể kháng TIM-3 mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 8-13, tương ứng; và kháng thể kháng LAG -3 mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 318-323, tương ứng;

b) kháng thể kháng PD-1 mà VH và VL của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và 227, tương ứng; kháng thể kháng TIM-3 mà VH và VL của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7 và 4, tương ứng; và kháng thể kháng LAG-3 mà VH và VL của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và 317, tương ứng; hoặc

c) kháng thể kháng PD-1 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và 375 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227 và 379; kháng thể kháng TIM-3 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7 và 377 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO:

4 và 378; và kháng thể kháng LAG-3 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và 375 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317 và 378.

Các kháng thể trong chế phẩm có thể có mặt với lượng bằng nhau. Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng để điều trị người bệnh theo phương pháp được mô tả ở đây. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm được sử dụng để tăng cường khả năng miễn dịch ở người bệnh cần điều trị, ví dụ, để điều trị ung thư.

Sáng chế cũng cung cấp kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây để sử dụng trong phương pháp điều trị được mô tả ở đây, ví dụ, tăng cường khả năng miễn dịch và/hoặc điều trị ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó và/hoặc kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó. Kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng LAG-3 có thể được chọn từ những kháng thể như được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng cung cấp kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây để sử dụng trong điều trị người bệnh theo phương pháp được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng cung cấp việc sử dụng kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây để sản xuất thuốc làm tăng khả năng miễn dịch và/hoặc điều trị ung thư ở bệnh nhân cần điều trị (ví dụ, người bệnh), kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó và/hoặc kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, sáng chế cung cấp việc sử dụng kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây, và kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó và/hoặc kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, để sản xuất thuốc làm tăng khả năng miễn dịch ở bệnh nhân cần điều trị, ví dụ, để điều trị ung thư. Kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng LAG-3 có thể được chọn từ những kháng thể như được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng cung cấp việc sử dụng kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây để sản xuất thuốc điều trị cho bệnh nhân theo phương pháp được mô tả ở đây.

Sáng chế còn cung cấp chế phẩm bao gồm kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây, kết hợp với kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó và/hoặc kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trong đó chế phẩm nêu trên là thích hợp để tăng cường khả năng miễn dịch và/hoặc để điều trị ung thư ở bệnh nhân (như người bệnh), ví dụ, theo phương pháp điều trị được mô tả ở đây. Kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng LAG-3 có thể được chọn từ những kháng thể như được mô tả ở đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là bộ các đồ thị cho thấy sự tăng nồng độ phần trăm của IFN-γ trong ba cặp cho (Bảng A-C) sau khi điều trị bằng 10 µg/m L kháng thể đối chứng (IgG1 LALA hoặc IgG2), kháng thể kháng PD- 1 12819, kháng thể kháng TIM-3 15086.17145, hoặc hỗn hợp các kháng thể 12819 và 15086.17145 ở tỉ lệ 1:1, sau 5 ngày nuôi cấy trong xét nghiệm MLR (phản ứng tế bào lympho hỗn hợp) một chiều. Mỗi dấu chấm trong đồ thị đại diện cho một bản sao và giá trị trung bình được biểu thị bằng một thanh ngang.

Hình 2 là bộ các đồ thị cho thấy sự tăng nồng độ phần trăm của IFN-γ trong ba cặp cho (Bảng A-C) sau khi điều trị bằng 10 µg/m L kháng thể đối chứng (IgG1 LALA hoặc IgG2), kháng thể kháng PD- 1 12819, kháng thể kháng TIM-3 15086.17145, hoặc hỗn hợp các kháng thể 12819 và 15086.17145 ở tỉ lệ 1:1, sau 5 ngày nuôi cấy trong xét nghiệm MLR hai chiều. Mỗi dấu chấm trong đồ thị đại diện cho một bản sao và giá trị trung bình được biểu thị bằng một thanh ngang.

Hình 3 là cặp đồ thị cho thấy tác dụng của kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 so với kháng thể kháng PD-1 12819 đối chứng dương tính lên sự tăng sinh tế bào T trong xét nghiệm MLR một chiều. Các kháng thể đã được thêm vào để đạt được nồng độ cuối cùng là 25 µg/mL và được ủ trong điều kiện không

có kháng thể kháng CD3 hòa tan (Nhóm A) hoặc có kháng thể kháng CD3 hòa tan (Nhóm B) trong 5 ngày trước khi thêm 1 µCi/giếng 3H-thymidin trong 18 giờ nữa. Sự kết hợp của 3H-thymidin trong các tế bào thu được được xác định bằng cách đếm nhấp nháy lỏng.

Hình 4 là đồ thị cho thấy tác dụng của kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 lên sự tiết IL-12p40 từ các tế bào tua có nguồn gốc bạch cầu đơn nhân được ủ trong 5 ngày với 10 µg/mL kháng thể. Nồng độ IL-12p40 trong lớp dịch nổi tế bào được xác định bằng phương pháp ELISA.

Hình 5 là một cặp đồ thị cho thấy mức độ biểu hiện của các dấu hiệu kích hoạt được chọn trên các tế bào tua có nguồn gốc bạch cầu đơn nhân sau khi điều trị bằng 25 µg/mL kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 trong 24 giờ. Bảng A cho thấy phân tích biểu hiện gen của một số dấu hiệu kích hoạt và các phân tử đồng kích thích. Bảng B cho thấy sự xác nhận tăng nồng độ CD80 và Cd86 bằng FACS. Các lớp phủ đồ thị được hiển thị đại diện cho các tế bào tua CD11c+ và các số bên cạnh các đồ thị chỉ các giá trị MFI (cường độ huỳnh quang trung bình).

Hình 6 là đồ thị cho thấy tác dụng của TIM-3 hướng đích lên sự sinh trưởng khối u ở mô hình chuột nhà NSG-SGM3 được làm cho giống người $CD34^+$ được ghép với mô hình ghép dị loài có nguồn gốc từ phổi người bệnh (PDX) LG1306. Những con chuột nhà đã được điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 với liều ban đầu là 10 mg/kg sau đó là 5 mg/kg 5x Q5D. Vùng màu xám biểu thị thời gian điều trị. Dữ liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. ** $p < 0,01$.

Hình 7 là cặp đồ thị cho thấy tác dụng tăng cường lên các nồng độ IL-2 khi kết hợp kháng thể kháng PD-1 12819 với kháng thể kháng LAG-3 15532 và/hoặc kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 trong xét nghiệm SEB (Staphylococcal Enterotoxin B) + PBMC (tế bào đơn nhân máu ngoại vi) cho hai cặp cho (Bảng A và B). Các thanh biểu thị sự tiết IL-2 từ các PBMC được điều trị bằng 10 µg/mL các kháng thể hoặc hỗn hợp kháng thể được chỉ định, và SEB, trong 48 giờ. Các dấu hiệu phía trên các thanh biểu thị các phương pháp điều trị riêng lẻ khác biệt

đáng kể ($p < 0,05$) so với kháng thể đối chứng (*) hoặc các hỗn hợp của hai kháng thể khác biệt đáng kể so với các phương pháp điều trị kháng thể riêng lẻ (#).

Hình 8 là một cặp đồ thị cho thấy tác dụng lên sự sinh trưởng khối u của liều điều trị 10 mg/kg kháng thể kháng PD-1 12819, kháng thể kháng LAG-3 C9B7W (phản ứng với LAG-3 ở chuột nhà), hoặc hỗn hợp các kháng thể kháng PD-1 và kháng LAG-3, hoặc tá dược lỏng, ở hai mô hình khối u ở chuột nhà đồng sinh: MC38 (ung thư ruột kết, Bảng A) và ASB-XIV (ung thư phổi, Bảng B). Vùng màu xám biểu thị thời gian điều trị. Dữ liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình ± SEM (sai số chuẩn của giá trị trung bình). ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

Hình 9 là đồ thị cho thấy tác dụng lên sự sinh trưởng khối u của liều điều trị 10 mg/kg kháng thể kháng PD-1 12819, kháng thể kháng LAG-3 15011, hoặc hỗn hợp các kháng thể kháng PD-1 và kháng LAG- 3, hoặc tá dược lỏng, trong mô hình khối u ở chuột nhà đồng sinh ASB-XIV. Vùng màu xám biểu thị thời gian điều trị. Dữ liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. * $p < 0,05$, **** $p < 0,0001$.

Hình 10 là cặp đồ thị cho thấy tác dụng lên sự sinh trưởng khối u của điều trị kháng thể kháng PD-1 12819, kháng thể kháng TIM-3 5D12, hoặc hỗn hợp các kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3, hoặc tá dược lỏng, lên sự sinh trưởng của khối u trong hai mô hình khối u ở chuột nhà đồng sinh: ASB-XIV (ung thư phổi, Bảng A) và Sa1N (u xơ cơ, Bảng B). Các phương pháp điều trị bằng kháng thể được dùng với liều 10 mg/kg/đối tượng ở những con chuột nhà có các khối u ASB-XIV. Những con chuột nhà có các khối u Sa1N được định liều với các kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3 là 1 mg/kg và 10 mg/kg, tương ứng. Vùng màu xám biểu thị thời gian điều trị. Dữ liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ và **** $p < 0,0001$.

Hình 11 là bộ các đồ thị cho thấy tác dụng lên sự sinh trưởng khối u của liều điều trị 10 mg/kg kháng thể kháng PD-1 12819, kháng thể kháng TIM-3 15086, hoặc hỗn hợp các kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM -3, hoặc tá dược

lỏng, trong mô hình khối u ghép dị loài ở người, nơi mà dòng tế bào u ác tính ở người A375 được ghép vào những con chuột nhà được hoàn nguyên với PBMC ở người. Một PBMC ở người cho đã được sử dụng trong mỗi thí nghiệm và ba đồ thị đại diện cho ba người cho khác nhau (Bảng A-C). Vùng màu xám biểu thị thời gian điều trị. Dữ liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. * $p < 0,05$ và ** $p < 0,01$.

Hình 12 là bộ các đồ thị cho thấy tác dụng của việc hướng đích đơn và kép vào PD-1 và TIM-3 lên tỷ lệ phần trăm sống sót (Bảng A) và sự sinh trưởng khối u (Các Bảng B-E) ở những con chuột nhà NOD-*scid* được ghép với hỗn hợp các PBMC ở người và các tế bào u ác tính A375 ở người. Những con chuột nhà này được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 12819, kháng thể kháng TIM-3 15086.17145, hoặc hỗn hợp các kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3. Các phương pháp điều trị bằng kháng thể được cho dùng liều 10 mg/kg ba lần mỗi tuần cho mỗi kháng thể. Vùng màu xám biểu thị thời gian điều trị. Dữ liệu trong Bảng A được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm những con chuột nhà có kích thước khối u <400 mm^3 trong mỗi nhóm điều trị theo thời gian.

Hình 13 là bộ các đồ thị cho thấy tác dụng của việc hướng đích đơn, kép và ba vào PD-1, LAG-3 và TIM-3 lên tỷ lệ phần trăm sống sót (Bảng A) và sự sinh trưởng khối u (Các Bảng B-H) trong mô hình khối u đồng sinh ASB -XIV sử dụng kháng thể kháng PD-1 12819, kháng thể kháng LAG-3 C9B7W, kháng thể kháng TIM-3 5D12, hỗn hợp các kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3, hỗn hợp các kháng thể kháng PD1 và kháng LAG3 -TIM-3, hoặc "bộ ba" (đề cập đến hỗn hợp các kháng thể kháng PD-1, kháng LAG-3, và kháng TIM-3). Các phương pháp điều trị bằng kháng thể được dùng với liều 10 mg/kg cho mỗi kháng thể. Vùng màu xám biểu thị thời gian điều trị.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế cung cấp các liệu pháp chữa bệnh kết hợp và chế phẩm mới hướng đích PD-1 ở người, TIM-3 ở người, và/hoặc LAG-3 ở người bằng cách sử dụng các kháng thể liên kết các đích này. Các liệu pháp và các chế phẩm này có thể

được sử dụng để tăng cường hệ thống miễn dịch ở người bệnh, chẳng hạn như bệnh nhân ung thư. Trừ khi có quy định khác, như được sử dụng ở đây, "PD-1" đề cập đến PD-1 ở người. Trình tự polypeptit PD-1 ở người có sẵn theo Uniprot Accession No. Q15116, được hiển thị ở đây là SEQ ID NO: 388. Trừ khi có quy định khác, như được sử dụng ở đây, TIM-3 đề cập đến TIM-3 ở người. Trình tự polypeptit TIM-3 ở người có sẵn theo Uniprot Accession No. Q8TDQ0, được hiển thị ở đây là SEQ ID NO: 389. Trừ khi có quy định khác, như được sử dụng ở đây, LAG-3, đề cập đến LAG-3 ở người. Trình tự polypeptit LAG-3 ở người có sẵn theo Uniprot Accession No. P18627, được hiển thị ở đây là SEQ ID NO: 390.

Thuật ngữ "kháng thể" (Ab) hoặc "globulin miễn dịch" (Ig), như được sử dụng ở đây, đề cập đến cấu trúc tứ phân (tetramer) bao gồm hai chuỗi nặng (H) (khoảng 50-70 kDa) và hai chuỗi nhẹ (L) (khoảng 25 kDa) liên kết với nhau bằng liên kết disulfua. Mỗi chuỗi nặng bao gồm một miền biến đổi chuỗi nặng (VH) và một vùng hằng định chuỗi nặng (CH). Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm một miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) và vùng hằng định chuỗi nhẹ (CL). Các miền VH và VL có thể được chia nhỏ hơn nữa thành các vùng siêu biến, được gọi là "các vùng xác định bổ sung" (CDRs), xen kẽ với các vùng được bảo tồn hơn, được gọi là "các vùng khung" (FRs). Mỗi VH và VL bao gồm ba CDR (H-CDR ở đây chỉ CDR từ chuỗi nặng; và L-CDR ở đây chỉ một CDR từ chuỗi nhẹ) và bốn FR, được sắp xếp từ đầu cuối amin đến đầu cuối cacboxyl theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Việc gán số axit amin trong chuỗi nặng hoặc nhẹ có thể tuân theo định nghĩa của IMGT ® (Lefranc et al., Dev Comp Immunol 27 (1): 55-77 (2003)); hoặc định nghĩa của Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (Viện sức khỏe quốc gia, Bethesda, MD (1987 và 1991)); Chothia & Lesk, J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987); hoặc Chothia et al., *Nature* 342:878-883 (1989). Trừ khi có quy định khác, tất cả các số gốc axit amin của kháng thể được đề cập trong sáng chế là những số theo sơ đồ đánh số IMGT®.

Thuật ngữ "kháng thể tái tổ hợp" đề cập đến kháng thể được biểu hiện từ tế bào hoặc dòng tế bào bao gồm (các) trình tự nucleotit mã hóa kháng thể, trong đó (các) trình tự nucleotit nêu trên không liên kết tự nhiên với tế bào.

Thuật ngữ "protein được phân lập", "polypeptit được phân lập", hoặc "kháng thể được phân lập", để chỉ protein, polypeptit hoặc kháng thể mà theo nguồn gốc hoặc nguồn dẫn xuất của nó (1) không liên kết với các thành phần được liên kết tự nhiên đi kèm với nó ở trạng thái tự nhiên, (2) không có các protein khác từ cùng loài, (3) được biểu hiện bởi tế bào từ loài khác, và/hoặc (4) không tìm thấy trong tự nhiên. Do đó, một polypeptit được hoá tổng hợp hoặc tổng hợp trong một hệ thống tế bào khác với tế bào mà nó có nguồn gốc tự nhiên sẽ được phân lập khỏi các thành phần liên kết tự nhiên của nó. Một protein cũng có thể được làm cho về cơ bản không có các thành phần liên kết tự nhiên bằng cách phân lập, sử dụng các kỹ thuật tinh chế protein được biết rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "ái lực", đề cập đến thước đo về sức hấp dẫn giữa kháng nguyên và kháng thể. Sức hấp dẫn nội tại của kháng thể đối với kháng nguyên thường được biểu thị bằng hằng số cân bằng ái lực liên kết (K_D) của một tương tác kháng thể-kháng nguyên cụ thể. Kháng thể được cho là liên kết đặc hiệu với kháng nguyên khi $K_D \leq 1$ mM, tốt hơn là ≤ 100 nM. Hằng số ái lực liên kết K_D có thể được đo, ví dụ, bằng cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) (BIAcore™) hoặc Giao thoa kế lớp sinh học (Bio-Layer Interferometry), ví dụ bằng cách sử dụng hệ thống IBIS MX96 SPR của IBIS Technologies, hệ thống ProteOn™ XPR36 SPR của Bio-Rad, hoặc hệ thống Octet™ của ForteBio.

Thuật ngữ "k_{off}" đề cập đến hằng số tốc độ phân ly của một tương tác kháng thể-kháng nguyên cụ thể. Hằng số tốc độ phân ly k_{off} có thể được đo, ví dụ, bởi Giao thoa kế lớp sinh học, ví dụ bằng cách sử dụng một trong số các hệ thống được liệt kê ở trên.

Thuật ngữ "epitope" được sử dụng ở đây để chỉ một phần (yếu tố quyết định) của một kháng nguyên liên kết đặc hiệu với kháng thể hoặc phân tử có liên quan, chẳng hạn như phân tử liên kết đặc hiệu kép. Các yếu tố quyết định epitope thường bao gồm các nhóm phân tử bề mặt hoạt động hóa học như các axit amin hoặc các chuỗi bên cacbohydrat hoặc đường và thường có các đặc tính cấu trúc ba chiều đặc hiệu, cũng như các đặc tính điện tích đặc hiệu. Epitope có thể "tuyến

tính" hoặc "hình khối". Ở epitope tuyến tính, tất cả các điểm tương tác giữa protein (ví dụ, kháng nguyên) và phân tử tương tác (chẳng hạn như kháng thể) xuất hiện tuyến tính dọc theo trình tự axit amin chính của protein. Ở epitope hình khối, các điểm tương tác xuất hiện ngang qua các gốc axit amin trên protein được tách biệt với nhau trong trình tự axit amin chính. Một khi epitope mong muốn trên kháng nguyên được xác định, có thể tạo ra các kháng thể cho epitope đó bằng cách sử dụng các kỹ thuật được biết rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, kháng thể cho epitope tuyến tính có thể được tạo ra, chẳng hạn, bằng cách chủng ngừa cho động vật bằng một peptit có các gốc axit amin của epitope tuyến tính. Kháng thể cho epitope hình khối có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách tiêm chủng cho động vật bằng một miền nhỏ chứa các gốc axit amin có liên quan của epitope hình khối. Kháng thể cho epitope cụ thể cũng có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách tiêm chủng cho động vật bằng phân tử đích quan tâm hoặc phần có liên quan của nó, sau đó sàng lọc để liên kết với epitope.

Người ta có thể xác định xem kháng thể hoặc liên kết với cùng epitope như, hoặc cạnh tranh để liên kết với, kháng thể như được mô tả ở đây bằng cách sử dụng các phương pháp được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xét nghiệm cạnh tranh, phân loại epitope, và quét alanin. Theo một số phương án, kháng thể thử nghiệm và kháng thể như được mô tả ở đây liên kết với ít nhất một gốc chung (ví dụ: ít nhất hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám hoặc chín gốc) trên protein đích (nghĩa là TIM-3, PD-1 hoặc LAG-3). Theo các phương án khác, các gốc tiếp xúc trên protein đích hoàn toàn giống nhau giữa kháng thể thử nghiệm và kháng thể như được mô tả ở đây. Theo một phương án, người ta cho phép kháng thể như được mô tả ở đây liên kết với protein đích trong các điều kiện bão hòa và sau đó đo khả năng liên kết của kháng thể thử nghiệm với protein đích. Nếu kháng thể thử nghiệm có thể liên kết với protein đích cùng lúc với kháng thể tham chiếu, thì kháng thể thử nghiệm liên kết với một epitope khác với kháng thể tham chiếu. Tuy nhiên, nếu kháng thể thử nghiệm không thể liên kết với protein đích cùng lúc, thì kháng thể thử nghiệm liên kết với cùng một epitope, một epitope chồng lấp hoặc một epitope gần với epitope được liên kết bởi kháng thể

như được mô tả ở đây. Thí nghiệm này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng, ví dụ, ELISA, RIA, BIACORE TM, SPR, Bio-Layer Interferometry hoặc tế bào học dòng chảy. Để kiểm tra xem kháng thể có cạnh tranh chéo với kháng thể khác hay không, người ta có thể sử dụng phương pháp cạnh tranh được mô tả ở trên theo hai hướng, nghĩa là xác định xem kháng thể đã biết có ngăn chặn kháng thể thử nghiệm hay không và ngược lại. Các thử nghiệm cạnh tranh chéo như vậy có thể được thực hiện, ví dụ bằng cách sử dụng thiết bị IBIS MX96 SPR hoặc hệ thống Octet™.

Thuật ngữ "kháng thể khảm" theo nghĩa rộng nhất của nó đề cập đến một kháng thể chứa một hoặc nhiều vùng từ một kháng thể và một hoặc nhiều vùng từ một hoặc nhiều kháng thể khác, điển hình là kháng thể có một phần nguồn gốc từ người và một phần nguồn gốc không phải từ người, tức là, có nguồn gốc một phần từ động vật không phải người, ví dụ chuột nhà, chuột cống hoặc loài gặm nhấm khác, hoặc gia cầm như gà. Các kháng thể khảm được ưu tiên hơn các kháng thể không phải từ người để làm giảm nguy cơ phản ứng kháng kháng thể ở người, ví dụ như phản ứng kháng kháng thể chuột ở người trong trường hợp kháng thể ở chuột. Một ví dụ về kháng thể khảm điển hình là kháng thể trong đó các trình tự miền biến đổi là ở chuột trong khi các trình tự vùng hằng định là ở người. Trong trường hợp kháng thể khảm, các bộ phận không phải ở người có thể phải trải qua biến đổi thêm nữa để làm cho giống kháng thể ở người. Các kháng thể khảm được mô tả ở đây có các trình tự miền biến đổi ở gà và các trình tự vùng hằng định ở người.

Thuật ngữ "làm cho giống người" đề cập đến thực tế là nơi kháng thể có nguồn gốc hoàn toàn hoặc một phần không phải từ người (ví dụ, kháng thể ở chuột nhà hoặc gà thu lấy từ tiêm chủng cho chuột nhà hoặc gà, tương ứng, với kháng nguyên quan tâm, hoặc kháng thể khảm trên cơ sở kháng thể chuột nhà hoặc gà như vậy), nó có thể thay thế các axit amin nhất định, đặc biệt là ở các vùng khung và các vùng hằng định của các chuỗi nặng và nhẹ, để tránh hoặc giảm thiểu phản ứng miễn dịch ở người. Mặc dù không thể dự đoán chính xác khả năng sinh miễn dịch và do đó là phản ứng kháng kháng thể ở người đối với kháng thể cụ thể,

nhưng các kháng thể không phải ở người có xu hướng sinh miễn dịch ở người nhiều hơn so với kháng thể ở người. Các kháng thể khảm, nơi các vùng hằng định lạ (ví dụ, động vật gặm nhấm hoặc gia cầm) đã được thay thế bằng các trình tự có nguồn gốc ở người, đã được chứng minh là ít sinh miễn dịch hơn so với các kháng thể có nguồn gốc hoàn toàn lạ, và xu hướng trong các kháng thể trị liệu là hướng tới các kháng thể được làm cho giống người hoặc hoàn toàn ở người. Do đó, các kháng thể khảm hoặc các kháng thể khác có nguồn gốc không phải ở người có thể được làm cho giống người để làm giảm nguy cơ phản ứng kháng thể ở người.

Đối với các kháng thể khảm, quá trình làm cho giống người thường bao gồm việc cải biến các vùng khung của các trình tự miền biến đổi. Các gốc axit amin là một phần của các vùng xác định bổ sung (CDR) thường sẽ không bị thay đổi liên quan đến quá trình làm cho giống người, mặc dù trong một số trường hợp nhất định, có thể mong muốn thay đổi các gốc axit amin CDR riêng lẻ, ví dụ như để loại bỏ một vị trí glycosyl hóa, vị trí khử amit, vị trí đồng phân aspartat hoặc gốc xystein hoặc methionin không mong muốn. Quá trình glycosyl hóa được liên kết với N xảy ra bằng cách gắn chuỗi oligosacarit vào gốc asparagin trong trình tự tripeptit Asn-X-Ser hoặc Asn-X-Thr, trong đó X có thể là bất kỳ axit amin nào trừ Pro. Việc loại bỏ vị trí N-glycosyl hóa có thể đạt được bằng cách đột biến gốc Asn hoặc gốc Ser/Thr thành một gốc khác, tốt hơn là bằng cách thế bảo toàn. Quá trình khử amit của các gốc asparagin và glutamin có thể xảy ra phụ thuộc vào các yếu tố như độ pH và tiếp xúc bề mặt. Các gốc asparagin đặc biệt dễ bị khử amit, chủ yếu khi có trong trình tự Asn-Gly, và ở mức độ thấp hơn trong các trình tự dipeptit khác như Asn-Ala. Khi một vị trí khử amit như vậy, đặc biệt là Asn-Gly, có trong trình tự CDR, do đó, có thể mong muốn loại bỏ vị trí đó, thường là bằng cách thế bảo toàn để loại bỏ một trong số các gốc liên quan.

Nhiều phương pháp để làm cho giống người trình tự kháng thể được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này; xem, ví dụ, đánh giá của Almagro & Fransson, Front Biosci. 13: 1619-1633 (2008). Một phương pháp thường được sử dụng là ghép CDR, đối với, ví dụ, kháng thể khảm có nguồn gốc từ chuột liên quan đến việc xác định các gen dòng mầm ở người đối ứng với các gen miền biến đổi ở

chuột và ghép các trình tự CDR ở chuột vào khung. Tính đặc hiệu của tương tác của kháng thể với kháng nguyên đích chủ yếu nằm ở các gốc axit amin nằm trong sáu CDR của chuỗi nặng và nhẹ. Do đó các trình tự axit amin trong CDR thay đổi nhiều hơn giữa các kháng thể riêng lẻ so với các trình tự bên ngoài CDR. Do các trình tự CDR chịu trách nhiệm cho hầu hết các tương tác kháng thể-kháng nguyên, nên có thể biểu hiện các kháng thể tái tổ hợp bắt chước các đặc tính của kháng thể tự nhiên cụ thể, hoặc nói chung là bất kỳ kháng thể cụ thể nào có trình tự axit amin nhất định, ví dụ, bằng cách cấu trúc các vectơ biểu hiện biểu hiện các trình tự CDR từ kháng thể cụ thể được ghép vào các trình tự khung từ kháng thể khác. Kết quả là, có thể làm cho giống người kháng thể không phải ở người và vẫn duy trì đáng kể tính đặc hiệu liên kết và ái lực của kháng thể ban đầu. Ghép CDR có thể trên cơ sở các định nghĩa CDR của Kabat, mặc dù một ấn phẩm gần đây hơn (Magdelaine-Beuzelin et al., Crit Rev.Oncol Hematol. 64: 210-225 (2007)) đã gợi ý rằng định nghĩa IMGT ® (hệ thống thông tin ImMunoGeneTics quốc tế®, www.imgt.org) có thể cải thiện kết quả của quá trình làm cho giống người (xem Lefranc et al., Dev. Comp Immunol. 27: 55-77 (2003)).

Trong một số trường hợp, việc ghép CDR có thể làm giảm tính đặc hiệu và ái lực liên kết, và do đó làm giảm hoạt tính sinh học, của kháng thể không phải ở người được ghép CDR so với kháng thể gốc mà từ đó thu được các CDR. Các đột biến ngược (đôi khi được gọi là "sửa khung", có thể được đưa vào các vị trí được chọn của kháng thể ghép CDR, thường là là ở các vùng khung, để thiết lập lại tính đặc hiệu và ái lực liên kết của kháng thể gốc. Vị trí của các đột biến ngược có thể xảy ra có thể được xác định bằng cách sử dụng thông tin có sẵn trong tài liệu và trong cơ sở dữ liệu kháng thể. Các gốc axit amin là ứng cử viên cho đột biến ngược thường là những gốc nằm ở bề mặt của phân tử kháng thể, trong khi các gốc axit amin bị chôn vùi hoặc có mức độ tiếp xúc bề mặt thấp thường sẽ không bị thay đổi.

Một kỹ thuật làm cho giống người thay thế cho ghép CDR và đột biến ngược là tái tạo bề mặt, trong đó các gốc có nguồn gốc không phải ở người không

được tiếp xúc với bề mặt được giữ lại, trong khi các gốc ở bề mặt được thay đổi thành các gốc ở người.

Trong một số trường hợp nhất định, có thể mong muốn thay đổi một hoặc nhiều gốc axit amin CDR để cải thiện ái lực liên kết với epitope đích. Điều này được gọi là "trưởng thành về ái lực". Các phương pháp làm trưởng thành ái lực khác nhau đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ phương pháp gây đột biến bão hòa quét in vitro được mô tả bởi Burks et al., Proc Natl Acad Sci USA, 94: 412 -417 (1997), và phương pháp làm trưởng thành ái lực từng bước in vitro của Wu et al., Proc Natl Acad Sci USA 95:6037–6042 (1998).

Thuật ngữ "kháng thể ở người" được dùng để chỉ kháng thể trong đó các trình tự miền biến đổi và vùng hằng định có nguồn gốc từ các trình tự ở người. Thuật ngữ này bao gồm các kháng thể có các trình tự có nguồn gốc từ gen người nhưng đã được cải biến, ví dụ, để làm giảm khả năng sinh miễn dịch, làm tăng ái lực và/hoặc làm tăng độ ổn định. Hơn nữa, thuật ngữ này bao gồm các kháng thể được tạo ra tái tổ hợp bằng cách sử dụng các trình tự có nguồn gốc từ người trong các tế bào không phải ở người, mà có thể tạo ra quá trình glycosyl hóa không điển hình các tế bào ở người. Thuật ngữ này cũng bao gồm các kháng thể được tạo ra trong các sinh vật chuyển gen không phải người bằng các gen kháng thể ở người (ví dụ, chuột cống OmniRat®).

Thuật ngữ "phần liên kết kháng nguyên" của kháng thể (hoặc đơn giản là "phần kháng thể"), như được sử dụng ở đây, đề cập đến một hoặc nhiều phần hoặc các đoạn của kháng thể duy trì khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên (ví dụ, TIM-3 ở người, PD-1 ở người, hoặc LAG-3 ở người, hoặc một phần của chúng). Người ta đã chứng minh rằng một số đoạn nhất định của kháng thể có chiều dài đầy đủ có thể thực hiện chức năng liên kết kháng nguyên của kháng thể. Ví dụ về các đoạn liên kết được bao hàm trong thuật ngữ "phần liên kết kháng nguyên" bao gồm (i) đoạn Fab: một đoạn có hoá trị một gồm các miền V_L, V_H, C_L và CH1; (ii) đoạn $F(ab')_2$: một đoạn có hoá trị hai gồm hai đoạn Fab được liên kết bằng cầu disulfua ở vùng bản lề; (iii) đoạn Fd bao gồm các miền V_H và CH1; (iv) đoạn Fv bao gồm các miền V_L và V_H của một nhánh kháng thể, (v) đoạn dAb, bao

gồm miền V_H; và (vi) vùng xác định bổ sung được phân lập (CDR) có khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên. Hơn nữa, mặc dù hai miền của đoạn Fv, V_L và V_H, được mã hóa bởi các gen riêng biệt, nhưng chúng có thể được nối với nhau, bằng cách sử dụng các phương pháp tái tổ hợp, bằng một mối liên kết tổng hợp cho phép chúng được tạo thành dưới dạng một chuỗi protein duy nhất trong đó các miền V_L và V_H ghép đôi để tạo thành các phân tử có hoá trị một (được gọi là Fv chuỗi đơn (scFv)). Sáng chế cũng đề cập đến các phân tử liên kết kháng nguyên bao gồm V_H và/hoặc V_L. Trong trường hợp V_H, phân tử cũng có thể chứa một hoặc nhiều vùng CH1, bản lề, CH2 hoặc CH3. Các kháng thể chuỗi đơn như vậy cũng được dự định bao gồm trong thuật ngữ "phần liên kết kháng nguyên" của kháng thể. Các dạng kháng thể chuỗi đơn khác, chẳng hạn như các diabody, cũng được bao gồm. Diabody là các kháng thể hhai đặc hiệu, có hoá trị hai, trong đó các miền V_H và V_L được biểu hiện trên một chuỗi polypeptit duy nhất, nhưng sử dụng một mối liên kết quá ngắn để có thể ghép đôi giữa hai miền trên cùng một chuỗi, do đó buộc các miền phải ghép đôi với các miền bổ sung của chuỗi khác và tạo ra hai vị trí liên kết kháng nguyên.

Các phần kháng thể, chẳng hạn như các đoạn Fab và $F(ab')_2$, có thể được điều chế từ các kháng thể nguyên vẹn, bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, chẳng hạn như tiêu hoá các kháng thể nguyên vẹn bằng papain hoặc pepxin. Hơn nữa, các kháng thể, các phần kháng thể và các phân tử kết dính miễn dịch có thể thu được bằng cách sử dụng các kỹ thuật DNA tái tổ hợp tiêu chuẩn, ví dụ, như được mô tả ở đây.

Lớp (isotyp) và phân lớp của các kháng thể được mô tả ở đây có thể được xác định bằng bất kỳ phương pháp nào đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nói chung, lớp và phân lớp của kháng thể có thể được xác định bằng cách sử dụng các kháng thể đặc hiệu cho một lớp và phân lớp của kháng thể cụ thể. Các kháng thể như vậy có sẵn trên thị trường. Lớp và phân lớp có thể được xác định bằng ELISA và Western Blot cũng như các kỹ thuật khác. Ngoài ra, lớp và phân lớp có thể được xác định bằng cách xác định trình tự toàn bộ hoặc một phần của các vùng hằng định của các chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của các kháng thể, so sánh trình

tự axit amin của chúng với các trình tự axit amin đã biết của các lớp và phân lớp khác nhau của globulin miễn dịch, và xác định lớp và phân lớp của kháng thể. Isotyp được ưu tiên theo sáng chế là isotyp IgG.

Khi đề cập đến các gốc axit amin cụ thể ở một vị trí nhất định của trình tự kháng thể, chỉ dấu, ví dụ, "35S" để chỉ vị trí và gốc, nghĩa là, trong trường hợp này chỉ ra rằng có mặt một gốc serin (S) ở vị trí 35 của trình tự. Tương tự, chỉ dấu, ví dụ, "13Q+35S", để chỉ hai gốc ở các vị trí tương ứng. Trừ khi có quy định khác, tất cả các số gốc axit amin của kháng thể được đề cập trong sáng chế là các số theo sơ đồ đánh số IMGT®.

Các kháng thể kháng PD-1

Theo một số phương án, các kháng thể kháng PD-1 được bộc lộ ở đây có thể ở dạng khảm, với các miền biến đổi có nguồn gốc từ các vùng hằng định ở gà và ở người, hoặc có thể được làm cho giống người.

Các kháng thể kháng PD-1 được bộc lộ ở đây có thể được quy bằng số có 5 chữ số, ví dụ, "121299", hoặc số có 10 chữ số, ví dụ, "12819.15384". Như được sử dụng ở đây, số có 5 chữ số đề cập đến tất cả các kháng thể có các trình tự CDR1-3 chuỗi nặng và nhẹ được thể hiện cho số đó, trong khi việc sử dụng số có 10 chữ số để chỉ biến thể được làm cho giống người cụ thể. Ví dụ, 12819.15384 là một biến thể được làm cho giống người cụ thể có các trình tự CDR của kháng thể 12819. Số có 5 chữ số bao gồm, ví dụ, các biến thể 10 chữ số giống hệt nhau ngoại trừ một số thay đổi trong các FR (ví dụ, thiếu các gốc SY ở đầu N của chuỗi nhẹ trưởng thành hoặc có các gốc SS thay cho SY). Những cải biến này không làm thay đổi các đặc tính chức năng (ví dụ, liên kết kháng nguyên) của kháng thể.

Theo một số phương án, các liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp bao gồm kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trong đó kháng thể kháng PD-1 là kháng thể được đề cập ở đây là kháng thể 12819.15384, 12748.15381, 12748.16124, 12865.15377, 12892.15378, 12796.15376, 12777.15382, 12760.15375 hoặc 13112.15380 hoặc biến thể của kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể này, trong đó biến thể có thể, ví dụ, có chứa các thay

đổi axit amin tối thiểu nhất định so với kháng thể này (ví dụ: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 thay đổi axit amin, có thể xảy ra, ví dụ, ở các vùng khung) mà không làm mất tính đặc hiệu liên kết kháng nguyên của kháng thể.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 cạnh tranh để liên kết với PD-1 ở người với, hoặc liên kết với cùng epitope của PD-1 ở người như, kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể 12819.15384, 12748.15381, 12748.16124, 12865.15377, 12892.15378, 12796.15376, 12777.15382, 12760.15375 và 13112.15380.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc các phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể cạnh tranh hoặc cạnh tranh chéo để liên kết với PD-1 với kháng thể 12865, 12892 và 12777 (ví dụ: kháng thể 12865.15377, 12892.15378 và 12777.15382). Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể cạnh tranh hoặc cạnh tranh chéo để liên kết với PD-1 với kháng thể 12819 (ví dụ: kháng thể 12819.15384). Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể cạnh tranh hoặc cạnh tranh chéo để liên kết với PD-1 với kháng thể 12760 và 13112 (ví dụ: kháng thể 12760.15375 và 13112.15380). Theo một số phương án, kháng thể có dạng IgG1 hoặc IgG2. Theo một số phương án nhất định, kháng thể có dạng IgG1.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 cạnh tranh hoặc cạnh tranh chéo để liên kết với PD-1 ở người với, hoặc liên kết với cùng một epitope của PD-1 ở người như, kháng thể có chuỗi nặng (H) CDR1-3 và chuỗi nhẹ (L) CDR1-3 lần lượt bao gồm các SEQ ID NO: 228-233, 238-243, 248-253, 258-263, 268-273, 278-283, 288-293 hoặc 298- 303.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm H-CDR3 có chứa trình tự axit amin H-CDR3 của SEQ ID NO: 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, hoặc 300.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm H-CDR1-3 có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 tương ứng của SEQ ID NO: 228-230, 238-240, 248-250, 258-260, 268-270, 278-280, 288-290 hoặc 298-300.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có độ tương đồng trình tự axit amin ít nhất là 90% (ví dụ, ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với SEQ ID NO: 226, 236, 246, 256, 266, 276, 286 hoặc 296.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có chứa SEQ ID NO: 226, 236, 246, 256, 266, 276, 286, hoặc 296.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99%) với SEQ ID NO: 226, 236, 246, 256, 266, 276, 286 hoặc 296; và CH có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với SEQ ID NO: 375.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm HC có chứa trình tự axit amin VH của SEQ ID NO: 226, 236, 246, 256, 266, 276, 286, hoặc 296 và trình tự axit amin CH của SEQ ID NO: 375.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm L-CDR3 có chứa trình tự axit amin L-CDR3 của SEQ ID NO: 233, 243, 253, 263, 273, 283, 293, hoặc 303.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm L-CDR1-3 có chứa các trình tự axit amin L-CDR1-3 tương ứng của SEQ ID NO: 231-233, 241-243, 251- 253, 261-263, 271-273, 281-283, 291-293 hoặc 301-303.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm VL có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ, ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với trình tự axit amin VL của SEQ ID NO: 227, 237, 247, 257, 267, 277, 287, 297 hoặc 392.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm VL mà có chứa trình tự axit amin VL của SEQ ID NO: 227, 237, 247, 257, 267, 277, 287, 297, hoặc 392.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm VL có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99%) với trình tự axit amin VL của SEQ ID NO: 227, 237, 247, 257, 267, 277, 287, 297 hoặc 392; và CL có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99%) với SEQ ID NO: 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm LC có chứa trình tự axit amin VL của SEQ ID NO: 227, 237, 247, 257, 267, 277, 287, 297, hoặc 392 và trình tự axit amin CL của SEQ ID NO: 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm trình tự chuỗi nặng bất kỳ ở trên và trình tự chuỗi chuỗi nhẹ bất kỳ ở trên.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm H-CDR3 và L-CDR3 có chứa các trình tự axit amin H-CDR3 và L-CDR3, tương ứng, của SEQ ID NO: 230 và 233, 240 và 243, 250 và 253, 260 và 263, 270 và 273, 280 và 283, 290 và 293, hoặc 300 và 303.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm H-CDR1-3 và L-CDR1-3 có chứa các trình tự H-CDR1-3 và L-CDR1-3, tương ứng, của SEQ ID NO: 228 -233, 238-243, 248-253, 258-263, 268-273, 278-283, 288-293 hoặc 298-303.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ, ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226, 236, 246, 256, 266, 276, 286 hoặc 296 và VL có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99%) với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227, 237, 247, 257, 267, 277, 287, 297 hoặc 392.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226, 236, 246, 256, 266, 276, 286, hoặc 296, và VL có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227, 237, 247, 257, 267, 277, 287, 297 hoặc 392.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226, 236, 246, 256, 266, 276, 286, hoặc 296 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375; và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227, 237, 247, 257, 267, 277, 287, 297, hoặc 392 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của:

a) SEQ ID NO: 228-233, tương ứng;

b) SEQ ID NO: 238-243, tương ứng;

c) SEQ ID NO: 248-253, tương ứng;

d) SEQ ID NO: 258-263, tương ứng;

e) SEQ ID NO: 268-273, tương ứng;

f) SEQ ID NO: 278-283, tương ứng;

g) SEQ ID NO: 288-293, tương ứng; hoặc

h) SEQ ID NO: 298-303, tương ứng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH và VL có chứa các trình tự axit amin là:

a) SEQ ID NO: 226 và 227, tương ứng;

b) SEQ ID NO: 236 và 237, tương ứng;

c) SEQ ID NO: 236 và 392, tương ứng;

d) SEQ ID NO: 246 và 247, tương ứng;

e) SEQ ID NO: 256 và 257, tương ứng;

f) SEQ ID NO: 266 và 267, tương ứng;

g) SEQ ID NO: 276 và 277, tương ứng;

h) SEQ ID NO: 286 và 287, tương ứng; hoặc

i) SEQ ID NO: 296 và 297, tương ứng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 bao gồm:

a) chuỗi nặng (HC) có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375 và chuỗi nhẹ (LC) có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379;

b) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 237 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379;

c) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 392 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379;

d) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 246 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 247 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379;

e) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 256 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 257 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379;

f) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 266 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 267 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379;

g) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 276 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 277 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379;

h) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 286 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 287 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379; hoặc

i) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 296 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 297 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 228-230, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 231-233, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227 và 379;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 228-233, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227 và 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 238-240, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 241-243, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 237;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 237;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 237 và 379;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 238-243, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 237;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 237; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375; và một LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 237 và 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 238-240, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 241-243, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 392;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 392;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 392 và 379;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 238-243, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 392;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 392; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 236 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 392 và 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 248-250, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 246;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 246;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 246 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 251-253, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 247;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 247;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 247 và 379;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 248-253, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 246 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 247;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 246 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 247; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 246 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 247 và 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 258-260, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 256;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 256;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 256 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 261-263, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 257;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 257;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 257 và 379;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 258-263, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 256 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 257;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 256 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 257; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 256 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 257 và 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 268-270, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 266;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 266;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 266 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 271-273, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 267;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 267;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 267 và 379;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 268-273, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 266 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 267;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 266 và có VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 267; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 266 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 267 và 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 278-280, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 276;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 276;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 276 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 281-283, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 277;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 277;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 277 và 379;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 278-283, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 276 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 277;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 276 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 277; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 276 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 277 và 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 288-290, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 286;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 286;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 286 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 291-293, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 287;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 287;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 287 và 379;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 288-293, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 286 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 287;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 286 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 287; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 286 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 287 và 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 298-300, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 296;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 296;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 296 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 301-303, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 297;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 297;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 297 và 379;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 298-303, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 296 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 297;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 296 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 297; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 296 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 297 và 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể liên kết với PD-1 ở người với KD ít nhất là 900, ít nhất là 850, ít nhất 800, ít nhất 750, ít nhất 700, ít nhất 650, ít nhất 600, ít nhất 550, ít nhất 500, ít nhất 450, ít nhất 400, ít nhất 350, ít nhất 300, ít nhất 250, ít nhất 200, ít nhất 150, tại ít nhất 100, ít nhất 50, ít nhất 40, ít nhất 30 hoặc

ít nhất 20 pM. Theo một số phương án nhất định, K_D được xác định bằng cách sử dụng cộng hưởng plasmon bề mặt. Theo một số phương án cụ thể, các kháng thể kháng PD-1 hoặc các phần liên kết kháng nguyên liên kết với PD-1 ở người với ái lực cao hơn nivolumab, pembrolizumab hoặc cả hai.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể liên kết với PD-1 ở khỉ cynomolgus với K_D ít nhất là 9000, ít nhất 8000, ít nhất 7000, ít nhất là 6000, ít nhất 5000, ít nhất 4000, ít nhất 3000, ít nhất 2500, ít nhất 2000, ít nhất 1500, ít nhất 1000, ít nhất 900, ít nhất 800, ít nhất 700, ít nhất 600, ít nhất 500, tại ít nhất 400, ít nhất 300, ít nhất 200, ít nhất 100, ít nhất 75, ít nhất 50, ít nhất 25, ít nhất 20, ít nhất 15, ít nhất 10, hoặc ít nhất 5 pM. Theo một số phương án nhất định, K_D được xác định bằng cách sử dụng cộng hưởng plasmon bề mặt.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể liên kết với PD-1 ở chuột nhà với K_D ít nhất là 1000, ít nhất 950, ít nhất 900, hoặc ít nhất 850 pM. Theo một số phương án nhất định, K_D được xác định bằng cách sử dụng cộng hưởng plasmon bề mặt.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể ức chế sự tương tác của PD-1 với PD-L1 ít nhất là 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 81%, ít nhất 82%, ít nhất 83%, ít nhất 84%, ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% ở nồng độ 10 µg/mL trong xét nghiệm cạnh tranh tế bào học dòng chảy. Theo một số phương án nhất định, các kháng thể kháng PD-1 hoặc các phần liên kết kháng nguyên có thể ức chế sự tương tác của PD-1 với PD-L1 ít nhất là 83%.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể ngăn chặn liên kết của PD-L1 và PD-L2 với PD-1 ít nhất là 20%, ít nhất 30%, ít nhất 40%, ít nhất 50%, ít nhất 60%, ít nhất 70%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%,

ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99% hoặc 100% ở nồng độ 10 µg/mL như được xác định bằng phân tích Giao thoa lớp sinh học. Theo một số phương án nhất định, các kháng thể kháng PD-1 hoặc các phần liên kết kháng nguyên ngăn chặn liên kết của PD-L1 và PD-L2 với PD-1 ít nhất là 90%.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên được mô tả ở đây có ít nhất một trong số các đặc tính sau:

a) liên kết với PD-1 ở người với K_D từ 750 pM trở xuống;

b) liên kết với PD-1 ở khỉ cynomolgus với KD từ 7 nM trở xuống;

c) liên kết với PD-1 ở chuột nhà với KD từ 1 nM trở xuống;

d) không liên kết với PD-1 ở chuột đồng;

e) làm tăng sự tiết IL-2 trong xét nghiệm máu toàn phần Staphylococcal enterotoxin B (SEB);

f) làm tăng tiết IFN-γ trong xét nghiệm phản ứng tế bào lympho hỗn hợp một chiều;

g) ức chế sự tương tác của PD-1 với PD-L1 ít nhất là 60% ở nồng độ 10 µg/mL trong xét nghiệm cạnh tranh tế bào học dòng chảy;

h) ngăn chặn liên kết của PD-L1 và PD-L2 với PD-1 ít nhất là 90% ở nồng độ 10 µg/mL như được xác định bằng phân tích Giao thoa lớp sinh học; và

i) ức chế sự sinh trưởng khối u *in vivo*.

Các ví dụ về kháng thể như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng thể 12819 (có các đặc tính a-i); các kháng thể 12748, 12892 và 12777 (có ít nhất các đặc tính a, b và e-h); các kháng thể 12865 và 12796 (có ít nhất các đặc tính a, b, e, f và h) và các kháng thể 12760 và 13112 (có ít nhất các đặc tính a, b, e và f). Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên có tất cả các đặc tính nêu trên. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên có ít nhất các đặc tính a, b và e-h. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên có ít nhất các

đặc tính a, b, e, f và h. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên có ít nhất các đặc tính a, b, e và f.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên như được mô tả ở đây liên kết với epitope của PD-1 bao gồm ít nhất một (ví dụ, ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn hoặc ít nhất năm) trong số các gốc sau đây của SEQ ID NO: 388: V44, V64, L128, P130, K131, A132, E136 và T145. Theo một số phương án nhất định, kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên liên kết với epitope của PD-1 bao gồm các gốc V64, L128, P130, K131 và A132 của SEQ ID NO: 388 (như kháng thể 12819, ví dụ kháng thể 12819.15384). Theo một số phương án nhất định, kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên liên kết với epitope của PD-1 bao gồm các gốc K131 và E136 của SEQ ID NO: 388 (như kháng thể 12865, ví dụ kháng thể 12865.15377). Theo một số phương án nhất định, kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên liên kết với epitope của PD-1 bao gồm các gốc V44 và T145 của SEQ ID NO: 388 (như kháng thể 13112, ví dụ kháng thể 13112.15380).

Theo một số phương án, các liệu pháp điều trị và chế phẩm kết hợp bao gồm kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó liên kết với epitope của PD-1 bao gồm gốc axit amin K131 của SEQ ID NO: 388 (ví dụ, kháng thể 12819 hoặc 12865). Theo một số phương án, epitope còn bao gồm các gốc axit amin P130 và A132, và có thể bao gồm thêm các gốc axit amin V64 và L128 (ví dụ, kháng thể 12819). Theo một số phương án, epitope còn bao gồm gốc axit amin E136 (ví dụ, kháng thể 12865).

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây liên kết với epitope của PD-1 bao gồm các gốc 56-64, 69-90 và/hoặc 122-140 của SEQ ID NO: 388. Theo một số phương án nhất định, kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên liên kết với epitope của PD-1 bao gồm các gốc 69-90 và 122-140 của SEQ ID NO: 388 (như các kháng thể 12819 và 12865, ví dụ các kháng thể 12819.15384 và 12865.15377). Theo một số phương án nhất định, kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên liên kết với epitope của PD-1 bao gồm các gốc 56-64, 69-90 và 122-140 của SEQ ID NO:

388 (ví dụ: kháng thể 12819). Theo một số phương án nhất định, kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên liên kết với epitope của PD-1 bao gồm các gốc 69-90 và 122-140 của SEQ ID NO: 388 (ví dụ: kháng thể 12865). Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần liên kết với các gốc 69-75 (hoặc đoạn của chúng, chẳng hạn như một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu đoạn gốc), của SEQ ID NO: 388 (như các kháng thể 12819 và 12865, ví dụ, các kháng thể 12819.15384 và 12865.15377). Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần liên kết với các gốc 136-140 (hoặc đoạn của chúng, chẳng hạn như một, hai, ba hoặc bốn đoạn gốc) của SEQ ID NO: 388 (như các kháng thể 12819 và 12865, ví dụ các kháng thể 12819.15384 và 12865.15377). Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần liên kết với các gốc 69-75 (hoặc đoạn của chúng) và các gốc 136-140 (hoặc đoạn của chúng) của SEQ ID NO: 388, (như các kháng thể 12819 và 12865, ví dụ các kháng thể 12819.15384 và 12865.15377). Epitope với sự kết hợp bất kỳ của các gốc trên cũng được dự tính.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây là kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên được mô tả trong PCT Patent Publication WO 2017/055547 hoặc PCT Patent Application PCT/EP2017/079615, được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn.

Kháng thể kháng TIM -3

Theo một phương án cụ thể, các kháng thể kháng TIM-3 được bộc lộ ở đây là các kháng thể ở người được tạo ra từ những con chuột đồng biến đổi gen mà có khả năng tạo ra các kháng thể với các idiotyp ở người.

Các kháng thể kháng TIM-3 được bộc lộ ở đây có thể được quy bằng số có 5 chữ số, ví dụ "20131", hoặc bằng số có 10 chữ số, ví dụ " 15086.16837 ". Các số có 10 chữ số có cùng năm chữ số đầu tiên được lấy từ cùng một kháng thể gốc, như trong trường hợp các kháng thể 15086.15086, 15086.16837, 15086.17145, 15086.17144. Các kháng thể này, có chung sáu CDR, được dự kiến là có các đặc tính liên kết mục tiêu giống hoặc gần như giống nhau. Như sẽ được thấy rõ từ các

trình tự protein và ADN được cung cấp ở đây, các biến thể 15086.16837, 15086.17145, và 15086.17144 chỉ có một khác biệt axit amin duy nhất trong trình tự VH so với kháng thể gốc 15086 ("15086.15086"), cụ thể là E, chứ không phải là Q, ở vị trí 6, trong khi các trình tự axit amin VL giống hệt nhau. Rõ ràng là các biến thể này khác nhau chủ yếu ở dạng/phân lớp kháng thể của chúng, tức là:

15086.15086: IgG1

15086.16837: IgG1 LALA

15086.17145: IgG2

15086.17144: IgG4

Trình tự VH của các kháng thể phân lớp IgG2 và IgG4 giống với trình tự của biến thể IgG1 LALA. Trình tự VL giống nhau đối với cả bốn phân lớp kháng thể.

Theo một số phương án, các liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp bao gồm kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trong đó kháng thể kháng TIM-3 là kháng thể được đề cập ở đây là kháng thể 15086.17145, 15086.15086, 15086.16837, 15086.17144, 20131, 20293, 15105, 15107, 15109, 15174, 15175, 15260, 15284, 15299, 15353, 15354, 17244, 17245, 19324, 19416, 19568, 20185, 20300, 20362, hoặc 20621 hoặc biến thể của kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể này, trong đó biến thể này có thể, ví dụ, có chứa các thay đổi axit amin tối thiểu nhất định so với kháng thể này (ví dụ: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 thay đổi axit amin, có thể xảy ra, ví dụ, ở các vùng khung) mà không làm mất tính đặc hiệu liên kết kháng nguyên của kháng thể.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 cạnh tranh hoặc cạnh tranh chéo để liên kết với TIM-3 ở người với, hoặc liên kết với cùng một epitope của TIM-3 ở người như, kháng thể 15086.15086 có dạng IgG1, kháng thể 15086.16837 có dạng IgG1 LALA, kháng thể 15086.17145 có dạng IgG2, hoặc kháng thể 15086.17144 có dạng IgG4. Theo một số phương án, kháng thể này có dạng IgG1 hoặc IgG2. Theo một số phương án nhất định, kháng thể này có dạng IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 cạnh tranh hoặc cạnh tranh chéo để liên kết với TIM-3 ở người với, hoặc liên kết với cùng một epitope của TIM-3 ở người như, kháng thể 20131, 20293, 15105, 15107, 15109, 15174, 15175, 15260, 15284, 15299, 15353, 15354, 17244, 17245, 19324, 19416, 19568, 20185, 20300, 20362 hoặc 20621. Theo một số phương án, kháng thể này có dạng IgG1 hoặc IgG2. Theo một số phương án nhất định, kháng thể này có dạng IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 cạnh tranh hoặc cạnh tranh chéo để liên kết với TIM-3 ở người với, hoặc liên kết với cùng một epitope của TIM-3 ở người như, kháng thể mà nặng chuỗi (H) CDR1 -3 và chuỗi nhẹ (L) CDR1-3 của nó lần lượt bao gồm SEQ ID NO: 8-13, 18-23, 28-33, 38-43, 48-53, 58-63, 68-73, 78-83, 88-93, 98-103, 108-113, 118-123, 128-133, 138-143, 148-153, 158-163, 168-173, 178-183, 188-193, 198-203, 208 -213 hoặc 218-223.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm H-CDR3 có chứa trình tự axit amin H-CDR3 của SEQ ID NO: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210 hoặc 220.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm H-CDR1-3 có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 tương ứng của SEQ ID NO: 8-10, 18-20, 28-30, 38-40, 48-50, 58-60, 68-70, 78-80, 88-90, 98-100, 108-110, 118-120, 128-130, 138-140, 148-150, 158 -160, 168-170, 178-180, 188-190, 198-200, 208-210 hoặc 218-220.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm VH có độ tương đồng trình tự axit amin ít nhất là 90% (ví dụ, ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với SEQ ID NO: 3, 7, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206 hoặc 216.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm VH có chứa SEQ ID NO: 3, 7, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206 hoặc 216.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm VH có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất

97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99%) với SEQ ID NO: 3, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206 hoặc 216; và CH có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với SEQ ID NO: 374.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm HC có chứa trình tự axit amin VH của SEQ ID NO: 3, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206 hoặc 216 và trình tự axit amin CH của SEQ ID NO: 374.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm VH có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99%) với SEQ ID NO: 7, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206 hoặc 216; và CH có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với SEQ ID NO: 375, 376 hoặc 377.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm HC có chứa trình tự axit amin VH của SEQ ID NO: 7, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206 hoặc 216 và trình tự axit amin CH của SEQ ID NO: 375, 376 hoặc 377. Theo một số phương án nhất định, trình tự axit amin CH là SEQ ID NO: 377.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm L-CDR3 có chứa trình tự axit amin L-CDR3 của SEQ ID NO: 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183, 193, 203, 213 hoặc 223.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm L-CDR1-3 có chứa các trình tự axit amin L-CDR1-3 tương ứng của SEQ ID NO: 11-13, 21-23, 31- 33, 41-43, 51-53, 61-63, 71-73, 81-83, 91-93, 101-103, 111-113, 121-123, 131-133, 141-143, 151-153, 161-163, 171-173, 181-183, 191-193, 201-203, 211-213 hoặc 221-223.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm VL có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ, ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với trình tự axit amin VL của SEQ ID NO:

4, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207 hoặc 217.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm VL có chứa trình tự axit amin VL của SEQ ID NO: 4, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207 hoặc 217.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm VL có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99%) với trình tự axit amin VL của SEQ ID NO: 4, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207 hoặc 217; và CL có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99%) với SEQ ID NO: 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm LC có chứa trình tự axit amin VL của SEQ ID NO: 4, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207 hoặc 217 và trình tự axit amin CL của SEQ ID NO: 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự chuỗi nặng ở trên và trình tự bất kỳ trong số các trình tự chuỗi nhẹ ở trên.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm H-CDR3 và L-CDR3 có chứa các trình tự axit amin H-CDR3 và L-CDR3 tương ứng của SEQ ID NO: 10 và 13, 20 và 23, 30 và 33, 40 và 43, 50 và 53, 60 và 63, 70 và 73, 80 và 83, 90 và 93, 100 và 103, 110 và 113, 120 và 123, 130 và 133, 140 và 143, 150 và 153, 160 và 163, 170 và 173, 180 và 183, 190 và 193, 200 và 203, 210 và 213, hoặc 220 và 223.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm H-CDR1-3 và L-CDR1-3 có chứa các trình tự H-CDR1-3 và L-CDR1-3 tương ứng của SEQ ID NO: 8 -13, 18-23, 28-33, 38-43, 48-53, 58-63, 68-73, 78-83, 88-93, 98-103, 108-113, 118-123, 128-133, 138-143, 148-153, 158-163, 168-173, 178-183, 188-193, 198-203, 208-213 hoặc 218-223.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm VH có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ, ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3, 7, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206 hoặc 216 và VL có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207 hoặc 217.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm VH có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3, 7, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206 hoặc 216 và VL có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207, hoặc 217.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3, 7, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86, 96, 106, 116, 126, 136, 146, 156, 166, 176, 186, 196, 206 hoặc 216 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378; và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4, 17, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147, 157, 167, 177, 187, 197, 207 hoặc 217 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của:

a) SEQ ID NO: 8-13, tương ứng;

b) SEQ ID NO: 18-23, tương ứng;

c) SEQ ID NO: 28-33, tương ứng;

d) SEQ ID NO: 38-43, tương ứng;

e) SEQ ID NO: 48-53, tương ứng;

f) SEQ ID NO: 58-63, tương ứng;

g) SEQ ID NO: 68-73, tương ứng;

h) SEQ ID NO: 78-83, tương ứng;

i) SEQ ID NO: 88-93, tương ứng;

j) SEQ ID NO: 98-103, tương ứng;

k) SEQ ID NO: 108-113, tương ứng;

l) SEQ ID NO: 118-123, tương ứng;

m) SEQ ID NO: 128-133, tương ứng;

n) SEQ ID NO: 138-143, tương ứng;

o) SEQ ID NO: 148-153, tương ứng;

p) SEQ ID NO: 158-163, tương ứng;

q) SEQ ID NO: 168-173, tương ứng;

r) SEQ ID NO: 178-183, tương ứng;

s) SEQ ID NO: 188-193, tương ứng;

t) SEQ ID NO: 198-203, tương ứng;

u) SEQ ID NO: 208-213, tương ứng; hoặc

v) SEQ ID NO: 218-223, tương ứng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa các trình tự axit amin của:

a) SEQ ID NO: 7 và 4, tương ứng;

b) SEQ ID NO: 3 và 4, tương ứng;

c) SEQ ID NO: 16 và 17, tương ứng;

d) SEQ ID NO: 26 và 27, tương ứng;

e) SEQ ID NO: 36 và 37, tương ứng;

f) SEQ ID NO: 46 và 47, tương ứng;

g) SEQ ID NO: 56 và 57, tương ứng;

h) SEQ ID NO: 66 và 67, tương ứng;

i) SEQ ID NO: 76 và 77, tương ứng;

j) SEQ ID NO: 86 và 87, tương ứng;

k) SEQ ID NO: 96 và 97, tương ứng;

l) SEQ ID NO: 106 và 107, tương ứng;

m) SEQ ID NO: 16 và 117, tương ứng;

n) SEQ ID NO: 126 và 127, tương ứng;

o) SEQ ID NO: 136 và 137, tương ứng;

p) SEQ ID NO: 146 và 147, tương ứng;

q) SEQ ID NO: 156 và 157, tương ứng;

r) SEQ ID NO: 166 và 167, tương ứng;

s) SEQ ID NO: 176 và 177, tương ứng;

t) SEQ ID NO: 186 và 187, tương ứng;

u) SEQ ID NO: 196 và 197, tương ứng;

v) SEQ ID NO: 206 và 207, tương ứng; hoặc

w) SEQ ID NO: 216 và 217, tương ứng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 bao gồm:

a) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

b) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

c) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

d) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

e) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 36 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 37 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

f) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 47 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

g) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

h) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 67 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

i) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 76 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

j) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 86 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 87 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

k) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 96 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 97 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

l) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 106 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 107 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

m) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 116 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 117 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

n) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 127 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

o) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 136 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

p) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 146 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 147 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

q) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 156 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 157 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

r) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 166 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 167 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

s) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 176 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 177 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

t) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 186 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 187 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

u) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 196 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 197 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

v) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 206 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 207 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378; hoặc

w) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 216 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377 và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 217 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 8-10, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3 hoặc 7;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3 hoặc 7;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3 và 374, hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 11-13, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 8-13, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3 hoặc 7 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3 hoặc 15 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3 và 374, hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 18-20, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amo của SEQ ID NO: 16 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21-23, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 18-23, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 28-30, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 31-33, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 28-33, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26 và có VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26 và có VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và có LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38-40, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 36;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 36;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 36 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 41-43, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 37;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 37;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 37 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 38-43, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 36 và có VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 37;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 36 và có VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 37; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 36 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 37 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 48-50, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 51-53, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 47;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 47;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 47 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 48-53, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 47;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 47; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 46 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 47 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58-60, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 5 6;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 61-63, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58-63, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68-70, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 71-73, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 67;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 67;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 67 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 68-73, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 67;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 67; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 66 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 67 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 78-80, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 76;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 76;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 76 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 81-83, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 78-83, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 76 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 76 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 76 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 88-90, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 86;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 86;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 86 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 91-93, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 87;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 87;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 87 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 88-93, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 86 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 87;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 86 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 87; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 86 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 87 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 98-100, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 96;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 96;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 96 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 101-103, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 97;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 97;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 97 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 98-103, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 96 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 97;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 96 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 97; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 96 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 97 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 108-110, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 106;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 106;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 106 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 111-113, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 107;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 107;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 107 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 108-113, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 106 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 107;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 106 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 107; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 106 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 107 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 118-120, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 116;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 116;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 116 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 121-123, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 117;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 117;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 117 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 118-123, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 116 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 117;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 116 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 117; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 116 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 117 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 128-130, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 131-133, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 127;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 127;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 127 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 128-133, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 127;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 127; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 126 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 127 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 138-140, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 136;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 136;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 136 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 141-143, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 138-143, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 136 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 136 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 136 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 148-150, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 146;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 146;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 146 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 151-153, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 147;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 147;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 147 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 148-53, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 146 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 147;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 146 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 147; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 146 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 147 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 158-160, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 156;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 156;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 156 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 161-163, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 157;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 157;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 157 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 158-163, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 156 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 157;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 156 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 157; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 156 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 157 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 168-170, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 166;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 166;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 166 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 171-173, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 167;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 167;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 167 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 168-173, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 166 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 167;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 166 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 167; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 166 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 167 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 178-180, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 176;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 176;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 176 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 181-183, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 177;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 177;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 177 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 178-183, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 176 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 177;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 176 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 177; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 176 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 177 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 188-190, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 186;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 186;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 186 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 191-193, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 187;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 187;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 187 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 188-193, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 186 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 187;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 186 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 187; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 186 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 187 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 198-200, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 196;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 196;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 196 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 201-203, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 197;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 197;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 197 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 198-203, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 196 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 197;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 196 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 197; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 196 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 197 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 208-210, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 206;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 206;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 206 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 211-213, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 207;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 207;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 207 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 208-213, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 206 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 207;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 206 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 207; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 206 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 207 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 218-220, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 216;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 216;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 216 và SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 221-223, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 217;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 217;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 217 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 218-223, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 216 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 217;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 216 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 217; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 216 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 374, 375, 376 hoặc 377; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 217 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể ức chế sự liên kết của các phối tử như galectin-9, CEACAM1, HMGB-1 và phosphatidylserin với TIM -3.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể làm tăng hoạt tính của các tế bào NK. Theo một số phương án, hoạt tính này có thể làm trung gian cho ADCC.

Theo một số phương án, sử dụng kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây có thể kích hoạt các tế bào tua, khiến chúng trưởng thành và do đó có khả năng kích thích các tế bào T. Mặc dù không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, người ta tin rằng các kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây có chức năng như chất kích hoạt tế bào tua TIM-3, nhờ đó tác dụng của chúng lên các tế bào tua góp phần kích thích các tế bào T. Trong bối cảnh liên quan đến khối u, các kháng thể kháng TIM-3 do đó sẽ gây ra sự trưởng thành và kích hoạt các tế bào tua liên quan đến khối u, dẫn đến kích hoạt các tế bào T đặc hiệu khối u.

Theo một số phương án, sử dụng kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây có thể kích hoạt trực tiếp các tế bào T.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên được mô tả ở đây có ít nhất một trong số các đặc tính sau:

a) liên kết với TIM-3 ở người với KD từ 23 nM trở xuống như được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt;

b) liên kết với TIM-3 ở khỉ cynomolgus với KD từ 22 nM trở xuống như được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt;

c) liên kết với TIM-3 ở người với EC50 từ 1,2 nM trở xuống như được đo bằng ELISA;

d) liên kết với TIM-3 ở khỉ cynomolgus với EC50 từ 46 nM trở xuống như được đo bằng ELISA;

e) tăng tiết IFN-γ trong xét nghiệm phản ứng tế bào lympho hỗn hợp một chiều;

f) tăng tiết IFN- γ trong xét nghiệm phản ứng tế bào lympho hỗn hợp hai chiều;

g) tăng tiết TNF-α trong xét nghiệm phản ứng tế bào lympho hỗn hợp một chiều;

h) tăng tiết TNF-α từ các tế bào tua; và

i) ức chế sự tương tác của TIM-3 với phosphatidylserin.

Các ví dụ về kháng thể như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng thể 15086.15086 (có ít nhất các đặc tính a, c, d, e, g và h); kháng thể 15086.17145 (có ít nhất các đặc tính a, c, d, e, g, h và i), kháng thể 15086.16837 hoặc 15086.17144 (có ít nhất các đặc tính a, c và d), kháng thể 20293 hoặc 20131 (có ít nhất các đặc tính a, b, c, d, e, f và h), kháng thể 20362 (có ít nhất các đặc tính c, e, f và h), và kháng thể 19324, 19416, 19568, 20185, 20300 hoặc 20621 (có ít nhất các đặc tính c, d, e, f và h). Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên có tất cả các đặc tính nêu trên. Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên có ít nhất các đặc tính a, c, d, e, g và h. Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên có ít nhất các đặc tính a, c, d, e, g, h và i. Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên có ít nhất các đặc tính a, c và d. Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên có ít nhất các đặc tính a, b, c, d, e, f và h. Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên có ít nhất các đặc tính c, e, f và h. Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên có ít nhất các đặc tính c, d, e, f và h.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây liên kết với một epitope của TIM-3 bao gồm ít nhất một (ví dụ, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, hoặc ít nhất chín) trong số các gốc sau đây của SEQ ID NO: 389: P50, V60, F61, E62, G64, R69, I117, M118, và D120. Theo một số phương án nhất định, kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên liên kết với một epitope của TIM-3 bao gồm các gốc P50, V60, F61, E62, G64, R69, I117, M118 và D120 của SEQ ID NO: 389 (như kháng thể 15086.15086, 15086.16837, 15086.17145 hoặc 15086.17144). Theo một số phương án nhất định, kháng thể hoặc phần liên

kết kháng nguyên liên kết với một epitope của TIM-3 bao gồm các gốc F61, R69 và I117 của SEQ ID NO: 389 (như kháng thể 20293). Theo một số phương án nhất định, kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên liên kết với một epitope của TIM-3 bao gồm các gốc P50, F61, E62, I117, M118 và D120 của SEQ ID NO: 389 (như kháng thể 20131).

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó liên kết với một epitope của TIM-3 bao gồm các gốc axit amin F61 và I117 của SEQ ID NO: 389 (ví dụ, kháng thể 15086.15086, 15086.16837, 15086.17145, 15086.17144, 20293 hoặc 20131). Theo một số phương án, epitope này còn bao gồm gốc axit amin R69 (ví dụ, kháng thể 15086.15086, 15086.16837, 15086.17145, 15086.17144 hoặc 20293). Theo một số phương án, epitope này còn bao gồm P50, E62, M118, và D120 (ví dụ, kháng thể 15086.15086, 15086.16837, 15086.17145, 15086.17144, hoặc 20131) và có thể bao gồm thêm các gốc axit amin V60 và G64 (ví dụ, kháng thể 15086.15086, 15086.16837, 15086.17145 hoặc 15086.17144).

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây liên kết với một epitope của TIM-3 bao gồm ít nhất một (ví dụ, ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, hoặc ít nhất chín) trong số các gốc sau đây của SEQ ID NO: 236: P50, V60, F61, E62, G64, R69, I117, M118 và D120. Epitope với sự kết hợp bất kỳ của các gốc trên được dự tính.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây liên kết với một epitope của TIM-3 bao gồm các gốc 62-67 và/hoặc 114-117 của SEQ ID NO: 389. Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần liên kết với các gốc 62-67 (hoặc đoạn của chúng, chẳng hạn như một, hai, ba, bốn hoặc năm đoạn gốc), của SEQ ID NO: 389 (ví dụ: các kháng thể 15086.15086, 15086.16837, 15086.17145, 15086.17144 và 20293). Theo một số phương án, kháng thể hoặc phần liên kết với các gốc 114-117 (hoặc đoạn của chúng, chẳng hạn như một, hai hoặc ba đoạn gốc) của SEQ ID NO: 389 (ví dụ,

kháng thể 20131). Epitope với sự kết hợp bất kỳ của các gốc trên cũng được dự tính.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó không cạnh tranh để liên kết với TIM-3 với ABTIM3 (từ PCT Patent Publication WO 2015/117002) và/hoặc mAb15 (từ PCT Patent Publication WO 2016/111947). Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên không liên kết với cùng một epitope như ABTIM3 và/hoặc mAb15; ví dụ, kháng thể hoặc phần liên kết với một hoặc nhiều gốc trên TIM-3 không bị liên kết bởi ABTIM3 và/hoặc mAb15.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên như được mô tả ở đây là kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên được mô tả trong PCT Patent Publication WO 2017/178493, được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn.

Kháng thể kháng LAG-3

Theo một số phương án, các kháng thể kháng LAG-3 được bộc lộ ở đây là các kháng thể ở người được tạo ra từ những con chuột đồng biến đổi gen có khả năng tạo ra các kháng thể với các idiotyp ở người. Theo một phương án khác, các kháng thể này là các kháng thể khảm có nguồn gốc từ gà bao gồm các trình tự CDR ở gà và các vùng khung ở người, trong đó các vùng khung này đã được làm cho giống người.

Một lợi thế của các kháng thể kháng LAG-3 mới được mô tả ở đây là chúng có khả năng tăng cường hoạt tính của các tế bào T khi được đo bằng cách tăng sản xuất IL-2. Mặc dù không mong muốn bị ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết cụ thể nào, nhưng người ta tin rằng các kháng thể kháng LAG-3 có thể ngăn chặn sự tương tác của LAG-3 với các phối tử giả định của nó như MHCII và LSECtin. Các kháng thể có thể thực hiện điều này một cách trực tiếp thông qua việc ngăn chặn vùng liên kết phối tử hoặc thông qua việc tạo ra sự nội hóa LAG-3. Một lợi thế tiềm năng khác của các kháng thể kháng LAG-3 được mô tả ở đây là mức độ thấp của các chức năng tác động thứ cấp trong các kháng thể có đột biến "LALA"

(L234A/L235A), gây cản trở đáng kể liên kết của kháng thể với FcgR ở người (thụ thể Fc gamma) và do đó sự suy giảm của các tế bào T tác động.

Theo một số phương án, các liệu pháp điều trị và chế phẩm kết hợp bao gồm kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trong đó kháng thể kháng LAG-3 là kháng thể được quy ở đây là kháng thể 15646, 15532, 15723, 15595, 15431, 15572 hoặc 15011 hoặc một biến thể của kháng thể bất kỳ trong số những kháng thể này, trong đó biến thể đó có thể, ví dụ, có chứa các thay đổi axit amin tối thiểu liên quan đến kháng thể nêu trên (ví dụ: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 thay đổi axit amin, có thể là, ví dụ, trong các vùng khung) mà không làm mất tính đặc hiệu liên kết kháng nguyên của kháng thể.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3, hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, cạnh tranh hoặc cạnh tranh chéo để liên kết với LAG-3 ở người với, hoặc liên kết với cùng một epitope của LAG-3 ở người như, kháng thể 15646, 15532, 15723, 15595, 15431, 15572 hoặc 15011. Theo một số phương án, kháng thể này có dạng IgG1 hoặc IgG2. Theo một số phương án nhất định, kháng thể này có dạng IgG2.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 cạnh tranh hoặc cạnh tranh chéo để liên kết với LAG-3 ở người với, hoặc liên kết với cùng một epitope của LAG-3 ở người như, kháng thể có chuỗi nặng (H) CDR1-3 và chuỗi nhẹ (L) CDR1-3 lần lượt có chứa các SEQ ID NO: 308-313, 318-323, 328-333, 338-343, 348-353, 358-363 hoặc 368-373.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm H-CDR3 có chứa các trình tự axit amin H-CDR3 của SEQ ID NO: 310, 320, 330, 340, 350, 360, hoặc 370.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm H-CDR1-3 có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 tương ứng của SEQ ID NO: 308-310, 318-320, 328-330, 338-340, 348-350, 358-360 hoặc 368-370.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm VH có độ tương đồng trình tự axit amin ít nhất là 90% (ví dụ, ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất

96%, ít nhất 97%, ít nhất là 98%, hoặc ít nhất 99%) với SEQ ID NO: 306, 316, 326, 336, 346, 356 hoặc 366.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm VH có chứa SEQ ID NO: 306, 316, 326, 336, 346, 356, hoặc 366.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm VH có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với SEQ ID NO: 306, 316, 326, 336, 346, 356 hoặc 366; và CH có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với SEQ ID NO: 375.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin VH của SEQ ID NO: 306, 316, 326, 336, 346, 356, hoặc 366 và trình tự axit amin CH của SEQ ID NO: 375.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm L-CDR3 có chứa trình tự axit amin L-CDR3 của SEQ ID NO: 313, 323, 333, 343, 353, 363, hoặc 373.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm L-CDR1-3 có chứa các trình tự axit amin L-CDR1-3 tương ứng của SEQ ID NO: 311-313, 321-323, 331- 333, 341-343, 351-353, 361-363 hoặc 371-373.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm VL có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ, ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với trình tự axit amin VL của SEQ ID NO: 307, 317, 327, 337, 347, 357 hoặc 367.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm VL có chứa trình tự axit amin VL của SEQ ID NO: 307, 317, 327, 337, 347, 357, hoặc 367.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm VL có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với trình tự axit amin VL của SEQ ID NO: 307, 317, 327, 337, 347 hoặc 357; và CL có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90%

(ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98% hoặc ít nhất 99%) với SEQ ID NO: 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm LC có chứa các trình tự axit amin VL của SEQ ID NO: 307, 317, 327, 337, 347, hoặc 357 và trình tự axit amin CL của SEQ ID NO: 378. Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm LC có chứa trình tự axit amin VL của SEQ ID NO: 367 và trình tự axit amin CL của SEQ ID NO: 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự chuỗi nặng ở trên và trình tự bất kỳ trong số các trình tự chuỗi nhẹ ở trên.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm H-CDR3 và L-CDR3 có chứa các trình tự axit amin H-CDR3 và L-CDR3 tương ứng của SEQ ID NO: 310 và 313, 320 và 323, 330 và 333, 340 và 343, 350 và 353, 360 và 363, hoặc 370 và 373.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm H-CDR1-3 và L-CDR1-3 có chứa các trình tự H-CDR1-3 và L-CDR1-3 tương ứng của SEQ ID NO: 308 -313, 318-323, 328-333, 338-343, 348-353, 358-363 hoặc 368-373.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm VH có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ, ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%) với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 306, 316, 326, 336, 346, 356 hoặc 366 và VL có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% (ví dụ: ít nhất 92%, ít nhất 95%, ít nhất 95%, ít nhất 95% 98%, hoặc ít nhất 99%) với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 307, 317, 327, 337, 347, 357 hoặc 367.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm VH có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 306, 316, 326, 336, 346, 356, hoặc 366, và VL có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 307, 317, 327, 337, 347, 357 hoặc 367.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 306, 316, 326, 336, 346, 356, hoặc 366 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375; và LC có chứa trình tự axit amin của

SEQ ID NO: 307, 317, 327, 337, 347 hoặc 357 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 306, 316, 326, 336, 346, 356, hoặc 366 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375; và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 367 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của:

a) SEQ ID NO: 308-313, tương ứng;

b) SEQ ID NO: 318-323, tương ứng;

c) SEQ ID NO: 328-333, tương ứng;

d) SEQ ID NO: 339-343, tương ứng;

e) SEQ ID NO: 349-353, tương ứng;

f) SEQ ID NO: 358-363, tương ứng; hoặc

g) SEQ ID NO: 368-373, tương ứng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa các trình tự axit amin:

a) SEQ ID NO: 306 và 307, tương ứng;

b) SEQ ID NO: 316 và 317, tương ứng;

c) SEQ ID NO: 326 và 327, tương ứng;

d) SEQ ID NO: 336 và 337, tương ứng;

e) SEQ ID NO: 346 và 347, tương ứng;

f) SEQ ID NO: 356 và 357, tương ứng; hoặc

g) SEQ ID NO: 366 và 367, tương ứng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 bao gồm:

a) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 306 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 307 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

b) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

c) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 326 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 327 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

d) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 336 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 337 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

e) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 346 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 347 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378;

f) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 356 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 357 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 378; hoặc

g) HC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 366 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 375, và LC có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 367 và trình tự axit amin của SEQ ID NO: 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG -3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 308-310, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 306;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 306;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 306 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 311-313, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 307;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 307;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 307 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 308-313, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 306 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 307;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 306 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 307; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 306 và 375; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 307 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 318-320, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 321-323, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 318-323, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và 375; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 328-330, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 326;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 326;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 326 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 331-333, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 327;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 327;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 327 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 328-333, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 326 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 327;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 326 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 327; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 326 và 375; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 327 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 338-340, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 336;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 336;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 336 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 341-343, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 337;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 337;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 337 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 338-343, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 336 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 337;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 336 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 337; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 336 và 375; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 337 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 348-350, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 346;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 346;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 346 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 351-353, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 347;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 347;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 347 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 348-353, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 346 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 347;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 346 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 347; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 346 và 375; và một LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 347 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 358-360, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 356;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 356;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 356 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 361-363, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 357;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 357;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 357 và 378;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 358-363, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 356 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 357;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 356 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 357; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 356 và 375; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 357 và 378.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 được chọn từ nhóm bao gồm:

a) kháng thể mà H-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 368-370, tương ứng;

b) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 366;

c) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 366;

d) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 366 và 375;

e) kháng thể mà L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 371-373, tương ứng;

f) kháng thể mà VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 367;

g) kháng thể mà VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 367;

h) kháng thể mà LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 367 và 379;

i) kháng thể mà H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 368-373, tương ứng;

j) kháng thể mà VH của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 366 và VL của nó có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 367;

k) kháng thể mà VH của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 366 và VL của nó có chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 367; và

l) kháng thể mà HC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 366 và 375; và LC của nó có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 367 và 379.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể liên kết với LAG-3 ở người với EC50, ví dụ, từ 0,2 nM trở xuống, 0,15 nM trở xuống, 0,1 nM trở xuống, 0,09 nM trở xuống, 0,08 nM trở xuống, 0,07 nM trở xuống, 0,06 nM trở xuống, 0,05 nM trở xuống, hoặc 0,04 nM trở xuống. Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể liên kết với LAG-3 ở khỉ cynomolgus với, ví dụ, EC50 từ 0,4 nM trở xuống, 0,3 nM trở xuống, 0,2 nM trở xuống, 0,1 nM trở xuống, 0,09 nM trở xuống, 0,08 nM trở xuống, 0,07 nM trở xuống, 0,06 nM trở xuống, 0,05 nM trở xuống, 0,04 nM trở xuống, hoặc 0,03 nM trở xuống. Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể liên kết với LAG-3 ở người với,

ví dụ, EC50 từ 0,1 nM trở xuống và LAG-3 ở khỉ cynomolgus với, ví dụ, EC50 từ 0,3 nM trở xuống.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể liên kết với LAG-3 ở người với EC50, ví dụ, từ 0,1 nM trở xuống. Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể liên kết với LAG-3 ở khỉ cynomolgus với, ví dụ, EC50 từ 0,3 nM trở xuống. Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể liên kết với LAG-3 ở người với, ví dụ, EC50 từ 0,1 nM trở xuống và LAG-3 ở khỉ cynomolgus với, ví dụ, EC50 từ 0,3 nM trở xuống.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể ức chế sự liên kết của các phối tử như MHC lớp II (MHCII) hoặc LSECtin với LAG-3. Ví dụ, ở 20 µg/mL, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên có thể làm giảm sự liên kết của LAG-3 với MHCII ít nhất 35%, ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 55%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% so với liên kết khi có kháng thể đối chứng âm tính. Theo một phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc protein liên kết kháng nguyên có thể làm giảm hơn 85% liên kết của LAG-3 với MHCII so với đối chứng âm tính. Theo một phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc protein liên kết kháng nguyên có thể làm giảm sự liên kết của LAG-3 với MHCII trong khoảng 25% và 95%, 30% và 90%, hoặc 35% và 85%, so với đối chứng âm tính.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể ngăn chặn liên kết giữa LAG-3 và MHC lớp II, ví dụ, LAG-3 ở người được biểu hiện trên các tế bào Jurkat và MHC lớp II ở người được biểu hiện trên các tế bào Raji (ví dụ, ở nồng độ 0,1 µg/mL, 0,5 µg/mL, 1 µg/mL, 5 µg/mL, 10 µg/mL, 20 µg/mL, 30 µg/mL, 40 µg/mL, hoặc 50 µg/mL).

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể liên kết với LAG-3 ở người với KD từ 5,0 x 10^{-8} trở xuống, 4,0 x 10^{-8} trở xuống, 3,0 x 10^{-8} trở xuống, 2,0 x 10^{-8} trở xuống, 1,0 x 10^{-8} trở xuống, 9,0 x 10^{-9} trở xuống, 8,0 x 10^{-9} trở xuống, 7,0 x 10^{-9} trở xuống, 6,0 x 10^{-9} trở xuống, 5,0 x 10^{-9} trở xuống, 4,0 x 10^{-9} trở xuống, 3,0 x 10^{-9} trở xuống, 2,0 x 10^{-9} trở xuống, hoặc 1,0 x 10^{-9} trở xuống, như được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể liên kết với LAG-3 ở khỉ cynomolgus với KD từ 1,5 x 10^{-7} trở xuống, 1,0 x 10^{-7} trở xuống, 9,0 x 10^{-8} trở xuống, 8,0 x 10^{-8} trở xuống, 7,0 x 10^{-8} trở xuống, 6,0 x 10^{-8} trở xuống, 5,0 x 10^{-8} trở xuống, 4,0 x 10^{-8} trở xuống, 3,0 x 10^{-8} trở xuống, 2,0 x 10^{-8} trở xuống, hoặc 1,0 x 10^{-8} trở xuống, được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể liên kết với LAG-3 ở chuột nhà với KD từ 5,0 x 10^{-8} trở xuống, 4,5 x 10^{-8} trở xuống, 4,0 x 10^{-8} trở xuống, 3,5 x 10^{-8} trở xuống, hoặc 3,0 x 10^{-8} trở xuống, được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể kích thích sản xuất IL-2, ví dụ, từ PBMCs được kích thích bởi SEB.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể làm giảm mức độ tế bào và/hoặc hòa tan của LAG-3, ví dụ, ở dòng tế bào T ở người (như dòng tế bào T ở người biểu hiện quá mức LAG-3).

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể gây ra sự thoái lui sinh trưởng khối u và/hoặc làm chậm sự sinh trưởng khối u *in vivo*.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể liên kết với một epitope của LAG-3 ở người khác với kháng thể 25F7-Lag3.5.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên bất kỳ được mô tả ở đây có thể kích hoạt các tế bào T, tăng cường hoạt tính chống khối u.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên được mô tả ở đây có ít nhất một trong số các đặc tính sau:

a) ở nồng độ 20 µg/mL, làm giảm hơn 85% liên kết của LAG-3 ở người với MHC nhóm II ở người trên các tế bào A375 so với kháng thể đối chứng âm tính, như được xác định bằng xét nghiệm cạnh tranh tế bào học dòng chảy;

b) ở nồng độ 20 µg/mL, làm giảm từ 35% đến 85% liên kết của LAG-3 ở người với MHC lớp II ở người trên các tế bào A375 so với kháng thể đối chứng âm tính, như được xác định bằng xét nghiệm cạnh tranh tế bào học dòng chảy;

c) ngăn chặn liên kết giữa LAG-3 ở người được biểu hiện trên các tế bào Jurkat và MHC lớp II ở người được biểu hiện trên các tế bào Raji;

d) liên kết với LAG-3 ở người với EC50 từ 0,1 nM trở xuống như được đo bằng phương pháp tế bào học dòng chảy;

e) liên kết với LAG-3 ở khỉ cynomolgus với EC50 từ 0,3 nM trở xuống như được đo bằng phương pháp tế bào học dòng chảy;

f) liên kết với LAG-3 ở người với KD từ $3,0 \times 10^{-8}$ trở xuống như được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt;

g) liên kết với LAG-3 ở khỉ cynomolgus với KD từ $1,5 \times 10^{-7}$ trở xuống như được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt;

h) liên kết với LAG-3 ở chuột với KD từ $3,5 \times 10^{-8}$ trở xuống như được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt;

i) kích thích sản xuất IL-2 trong các tế bào đơn nhân máu ngoại vi ở người (PBMCs) được điều trị bằng độc tố ruột nhóm B [Staphylococcal enterotoxin B (SEB)];

j) làm giảm nồng độ tế bào của LAG-3 trong các tế bào T ở người;

k) làm giảm mức độ hòa tan của LAG-3 trong nuôi cấy tế bào T ở người;

l) gây ra sự thoái lui sinh trưởng khối u *in vivo*;

m) làm chậm sự sinh trưởng khối u *in vivo*; và

n) không liên kết với cùng một epitope của LAG-3 ở người như kháng thể 25F7-Lag3.5.

Các ví dụ về kháng thể như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kháng thể 15646 (có ít nhất các đặc tính b, c, d, e, i và n), kháng thể 15532 (có ít nhất các đặc tính a, c, d, e, f, g, i, j, k, m và n), kháng thể 15723 (có ít nhất các đặc tính b, c, d, e, i và n), kháng thể 15595 (có ít nhất các đặc tính a, c, d, e, i, và n), kháng thể 15431 (có ít nhất các đặc tính a, c, d, e, f, g, i và n), kháng thể 15572 (có ít nhất các đặc tính b, c, d, e, f, g, i, và n) và kháng thể 15011 (có ít nhất các đặc tính a, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m và n). Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên theo sáng chế có ít nhất 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 hoặc 1 trong số các đặc tính nêu trên. Theo một số phương án, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên theo sáng chế có ít nhất các đặc tính b, c, d, e, i và n; ít nhất các đặc tính a, c, d, e, f, g, i, j, k, m và n; ít nhất các đặc tính a, c, d, e, i và n; ít nhất các đặc tính a, c, d, e, f, g, i và n; ít nhất các đặc tính b, c, d, e, f, g, i và n; hoặc ít nhất các đặc tính a, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m và n.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên theo sáng chế cạnh tranh để liên kết với LAG-3 ở người với kháng thể 15011, 15572 và/hoặc 15431.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên theo sáng chế liên kết với epitope của LAG-3 ở người có chứa:

a) các gốc axit amin H85, P86, A87, P89, S91, W92 và G93 của SEQ ID NO: 68;

b) các gốc axit amin A40, Q41, P43, P46, P49, D52, T62, Q64, H65, Q66, P67, D68, G93, P94, P96, R98, Y99, T100, V101, P106, G107, R119, E, R129, G130, D131, S133, R137, P138, D143, R148 và R163 của SEQ ID NO: 68;

c) các gốc axit amin A40, Q41, P43, P46, P49, D52, T62, Q64, H65, Q66, P67, D68, P96, Y99, T100, V101, P106, G107, R119, E124, R129, G130, D131, S133, R137, P138, D143, R148 và R163 của SEQ ID NO: 68; hoặc

d) các gốc axit amin G107, L109, R110 và S111 của SEQ ID NO: 68.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên theo sáng chế liên kết với epitope có các gốc axit amin 98-105 của SEQ ID NO: 68. Các ví dụ về kháng thể như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các kháng thể 15532, 15431, 15572 và 15011.

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên theo sáng chế liên kết với epitope có chứa:

a) các gốc axit amin 78-105 và 123-131 của SEQ ID NO: 68;

b) các gốc axit amin 23-30, 40-66, 88-105, 123-137 và 148-152 của SEQ ID NO: 68; hoặc

c) các gốc axit amin 23-30, 40-66, 98-105, 118-137 và 148-161 của SEQ ID NO: 68

Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây là kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên được mô tả trong PCT Patent Application PCT/EP2017/076188, được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn.

Lớp kháng thể được mô tả ở đây có thể được thay đổi hoặc chuyển đổi với lớp hoặc phân lớp khác. Theo một khía cạnh, phân tử axit nucleic mã hóa VL hoặc VH được phân lập bằng cách sử dụng các phương pháp được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này sao cho nó không chứa các trình tự axit nucleic mã hóa CL hoặc CH. Các phân tử axit nucleic mã hóa VL hoặc VH này sau đó được liên kết hoạt động với trình tự axit nucleic mã hóa CL hoặc CH, tương ứng từ một lớp phân tử globulin miễn dịch khác. Điều này có thể đạt được bằng cách sử dụng vectơ hoặc phân tử axit nucleic có chứa chuỗi CL hoặc CH, như được mô tả ở trên. Ví dụ, kháng thể ban đầu là IgM có thể được chuyển sang lớp IgG. Hơn nữa, việc chuyển lớp này có thể được sử dụng để chuyển đổi một phân lớp IgG sang phân lớp khác, ví dụ, từ IgG1 sang IgG2. Vùng hằng định chuỗi nhẹ κ có thể được thay đổi, ví dụ, thành vùng hằng định chuỗi nhẹ λ. Một phương pháp được ưu tiên

để tạo ra kháng thể như được mô tả ở đây với isotyp Ig mong muốn bao gồm các bước phân lập phân tử axit nucleic mã hóa chuỗi nặng của kháng thể và phân tử axit nucleic mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể, thu được miền biến đổi của chuỗi nặng, nối vùng biến của chuỗi nặng với vùng hằng định của chuỗi nặng của isotyp mong muốn, biểu hiện chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được thắt lại trong tế bào, và thu thập kháng thể có isotyp mong muốn.

Kháng thể được mô tả ở đây có thể là IgG, IgM, IgE, IgA, hoặc phân tử IgD, nhưng thường của isotyp IgG, ví dụ như của IgG phân lớp IgG1, IgG2a hoặc IgG2 b, IgG3 hoặc IgG4. Theo một phương án, kháng thể này là IgG1. Theo một phương án khác, kháng thể này là IgG2.

Theo một phương án, kháng thể này có thể bao gồm ít nhất một đột biến ở vùng Fc. Một số đột biến Fc khác nhau đã được biết đến, trong đó các đột biến này cung cấp chức năng tác động được thay đổi. Ví dụ, trong nhiều trường hợp, cần làm giảm hoặc loại bỏ chức năng tác động, ví dụ, trong đó các tương tác phối tử/thụ thể là không mong muốn hoặc trong trường hợp các thể liên hợp kháng thể-thuốc.

Theo một phương án, kháng thể này bao gồm ít nhất một đột biến trong vùng Fc làm giảm chức năng tác động. Các vị trí axit amin vùng Fc có thể thuận lợi để đột biến để làm giảm chức năng tác động bao gồm một hoặc nhiều vị trí 228, 233, 234 và 235, trong đó các vị trí axit amin được đánh số theo sơ đồ đánh số IMGT®.

Theo một số phương án, một hoặc cả hai gốc axit amin ở vị trí 234 và 235 có thể bị biến đổi, ví dụ, từ Leu thành Ala (L234A/L235A). Những đột biến này làm giảm chức năng tác động của vùng Fc của các kháng thể IgG1. Ngoài ra hoặc theo cách khác, gốc axit amin ở vị trí 228 có thể bị đột biến, ví dụ thành Pro. Theo một số phương án, gốc axit amin ở vị trí 233 có thể bị đột biến, ví dụ như, thành Pro, gốc axit amin ở vị trí 234 có thể bị đột biến, ví dụ như, thành Val, và/hoặc gốc axit amin ở vị trí 235 có thể bị đột biến, ví dụ, thành Ala. Các vị trí axit amin được đánh số theo sơ đồ đánh số IMGT®.

Theo một số phương án, trong đó kháng thể thuộc phân lớp IgG4, nó có thể chứa đột biến S228P, tức là, có prolin ở vị trí 228, trong đó vị trí axit amin được đánh số theo sơ đồ đánh số Eu IMGT®. Đột biến này được biết là làm giảm sự trao đổi cánh tay Fab không mong muốn (Angal et al., Mol Immunol. 30: 105-8 (1993)).

Theo các phương án nhất định, kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây có thể là một phần của phân tử kết dính miễn dịch lớn hơn, được tạo thành bởi liên kết cộng hóa trị hoặc không cộng hoá trị của kháng thể hoặc phần kháng thể với một hoặc nhiều protein hoặc peptit khác. Các ví dụ về các phân tử kết dính miễn dịch như vậy bao gồm việc sử dụng vùng lõi streptavidin để tạo ra phân tử scFv tetrame (Kipriyanov et al., *Human Antibodies and Hybridomas* **6**:93-101 (1995)) và sử dụng gốc xystein, peptit đánh dấu và thẻ polyhistidin đầu cuối C để tạo ra các phân tử scFv hai hóa trị và được biotatin hóa (Kipriyanov et al., Mol. Immunol. 31: 1047-1058 (1994)). Các ví dụ khác bao gồm trong đó một hoặc nhiều CDR từ kháng thể được kết hợp vào phân tử theo kiểu cộng hóa trị hoặc không cộng hoá trị để làm cho nó trở thành chất kết dính miễn dịch liên kết đặc hiệu với kháng nguyên quan tâm. Theo các phương án như vậy, (các) CDR có thể được kết hợp như một phần của chuỗi polypeptit lớn hơn, có thể được liên kết cộng hóa trị với một chuỗi polypeptit khác, hoặc có thể được kết hợp theo kiểu không cộng hoá trị.

Theo một phương án khác, kháng thể dung hợp hoặc chất kết dính miễn dịch có thể được tạo ra bao gồm tất cả hoặc một phần của kháng thể được mô tả ở đây được liên kết với một polypeptit khác. Theo một số phương án nhất định, chỉ có các miền biến đổi của kháng thể được liên kết với polypeptit. Theo các phương án nhất định, miền VH của kháng thể được liên kết với polypeptit thứ nhất, trong khi miền VL của kháng thể được liên kết với polypeptit thứ hai liên kết với polypeptit thứ nhất theo cách mà các miền VH và VL có thể tương tác với nhau để tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên. Theo phương án được ưu tiên khác, miền VH được tách khỏi miền VL bằng một mối liên kết sao cho miền VH và VL có thể tương tác với nhau (ví dụ: các kháng thể chuỗi đơn). Sau đó, kháng thể VH-

mối liên kết-VL được liên kết với polypeptit quan tâm. Ngoài ra, các kháng thể dung hợp có thể được tạo ra trong đó hai (hoặc nhiều) kháng thể chuỗi đơn được liên kết với nhau. Điều này rất hữu ích nếu người ta muốn tạo ra kháng thể hóa trị hai hoặc đa trị trên một chuỗi polypeptit đơn, hoặc nếu người ta muốn tạo ra kháng thể đặc hiệu kép.

Để tạo ra kháng thể chuỗi đơn (scFv), các đoạn ADN mã hóa VH- và VL được liên kết hoạt động với một đoạn khác mã hóa mối liên kết linh hoạt, ví dụ, mã hóa trình tự axit amin (Gly4-Ser)3 (SEQ ID NO: 396), sao cho các trình tự VH và VL có thể được biểu hiện dưới dạng protein chuỗi đơn liền kề, với các miền VL và VH được nối với nhau bằng mối liên kết linh hoạt. Xem, ví dụ, Bird et al., *Science* **242**:423-426 (1988); Huston et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**:5879-5883 (1988); và McCafferty et al., *Nature* **348**:552-554 (1990). Kháng thể chuỗi đơn có thể là hoá trị một, nếu chỉ sử dụng một VH và VL; hóa trị hai, nếu sử dụng hai VH và VL; hoặc đa hoá trị, nếu sử dụng nhiều hơn hai VH và VL. Ví dụ, các kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa hoá trị có thể được tạo ra liên kết đặc hiệu với PD-1, TIM-3 hoặc LAG-3 ở người và với một phân tử khác. Theo một số phương án, các kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa hoá trị có thể liên kết với PD-1 và TIM-3, PD-1 và LAG-3, TIM-3 và LAG-3, hoặc PD-1, TIM-3 và LAG-3.

Theo các phương án khác, các kháng thể được cải biến khác có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể. Ví dụ, "các kappa body" (Ill et al., *Protein Eng.* **10**: 949-57 (1997)), "các minibody" (Martin et al., EMBO J. **13**:5303-9 (1994)), "các diabody" (Holliger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**: 6444-6448 (1993)), hoặc "các Janusin" (Traunecker et al., *EMBO J.* **10**: 3655-3659 (1991) và Traunecker et al., *Int. J. Cancer* (SUP.) 7:51-52 (1992)) có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử tiêu chuẩn theo hướng dẫn của đặc điểm kỹ thuật.

Kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên như được mô tả ở đây có thể được tạo dẫn xuất hoặc liên kết với một phân tử khác (ví dụ, một peptit hoặc protein khác). Nói chung, các kháng thể hoặc các phần của chúng được tạo dẫn

xuất sao cho liên kết kháng nguyên không bị ảnh hưởng bất lợi bởi quá trình tạo dẫn xuất hoặc dán nhãn. Theo đó, các kháng thể và các phần kháng thể có thể được sử dụng trong các liệu pháp điều trị và các chế phẩm kết hợp theo sáng chế được dự định bao gồm cả các dạng kháng thể nguyên vẹn và cải biến được mô tả ở đây. Ví dụ, kháng thể hoặc một phần kháng thể như được mô tả ở đây có thể được liên kết về mặt chức năng (bằng cách ghép hóa học, dung hợp di truyền, liên kết không cộng hoá trị hoặc cách khác) với một hoặc nhiều thực thể phân tử khác, như kháng thể khác (ví dụ, kháng thể đặc hiệu kép hoặc diabody), tác nhân phát hiện, dược chất và/hoặc protein hoặc peptit có thể làm trung gian liên kết của kháng thể hoặc phần kháng thể với phân tử khác (như vùng lõi streptavidin hoặc thẻ polyhistidin).

Một loại kháng thể được tạo dẫn xuất được tạo ra bằng cách liên kết ngang hai hoặc nhiều kháng thể (cùng loại hoặc khác loại, ví dụ, để tạo ra các kháng thể đặc hiệu kép). Các mối liên kết ngang thích hợp bao gồm các mối liên kết có hai chức khác nhau, có hai nhóm phản ứng riêng biệt được phân tách bằng đoạn đệm thích hợp (ví dụ: m-maleimidobenzoyl-N-hydroxysucxinimit este) hoặc hai chức giống nhau (ví dụ, disucxinimidyl suberat). Các mối liên kết như vậy có sẵn, ví dụ, từ Pierce Chemical Company, Rockford, Il.

Kháng thể cũng có thể được tạo dẫn xuất bằng nhóm hóa học như polyetylen glycol (PEG), nhóm metyl hoặc etyl hoặc nhóm cacbohydrat. Các nhóm này có thể hữu ích để cải thiện các đặc tính sinh học của kháng thể, ví dụ, làm tăng thời gian bán hủy trong huyết thanh.

Kháng thể như được mô tả ở đây cũng có thể được dán nhãn. Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "dán nhãn" hoặc "được dán nhãn" đề cập đến việc kết hợp một phân tử khác vào kháng thể. Theo một phương án, nhãn là chất đánh dấu có thể phát hiện được, ví dụ, sự kết hợp của axit amin được dán nhãn phóng xạ hoặc gắn với polypeptit gồm các gốc biotinyl có thể được phát hiện bởi avidin được đánh dấu (ví dụ, streptavidin có chứa chất đánh dấu huỳnh quang hoặc hoạt tính enzym có thể được phát hiện bằng phương pháp quang học hoặc so màu). Theo một phương án khác, nhãn hoặc chất đánh dấu có thể trị liệu, ví dụ, thể liên

hợp thuốc hoặc độc tố. Các phương pháp dán nhãn polypeptit và glycoprotein khác nhau được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được sử dụng. Các ví dụ về các nhãn cho các polypeptit bao gồm, nhưng không giới hạn ở các loại sau: các đồng vị phóng xạ hoặc hạt nhân phóng xạ (ví dụ: 3H, 14C, 15N, 35S, 90Y, 99Tc, 111In, 125I, 131I), các nhãn huỳnh quang (ví dụ: FITC, rhodamin, các lantanit lân quang), các nhãn enzym (ví dụ, peroxidaza cải ngựa, β-galactosidaza, luciferaza, phosphataza kiềm), các chất đánh dấu phát quang hóa học, các nhóm biotinyl, các epitope polypeptit được xác định trước được công nhận bởi chất báo cáo thứ cấp (ví dụ, các trình tự cặp khoá kéo leuxin, các vị trí liên kết của các kháng thể thứ cấp, các miền liên kết kim loại, các thẻ epitope), các tác nhân từ tính, như các chelat gadolini, các độc tố như độc tố ho gà, taxol, xytochalasin B, gramixidin D, ethidi bromua, emetin, mitomyxin, etoposit, tenoposit, vincristin, vinblastin, colchixin, doxorubixin, daunorubixin, dihydroxy antraxin dion, mitoxantron, mitramyxin, actinomyxin D, 1-dehydrotestosteron, các glucococticoit, Procain, tetracain, lidocain, propranolol, và puromyxin và các chất tương tự hoặc các chất tương đồng của chúng. Theo một số phương án, các nhãn được gắn bằng các cánh tay đệm có độ dài khác nhau để làm giảm trở ngại không gian tiềm ẩn.

Theo một số phương án nhất định, các kháng thể được mô tả ở đây có thể có ở dạng trung tính (bao gồm cả dạng ion zwitter) hoặc ở dạng tích điện dương hoặc âm. Theo một số phương án, các kháng thể này có thể được tạo phức với ion trái dấu để tạo thành muối dược dụng.

Thuật ngữ "muối dược dụng" để chỉ một phức hợp bao gồm một hoặc nhiều kháng thể và một hoặc nhiều ion trái dấu, trong đó các ion trái dấu có nguồn gốc từ các axit và bazơ vô cơ và hữu cơ dược dụng.

Các liệu pháp điều trị kết hợp

Sáng chế cung cấp liệu pháp điều trị kết hợp (ví dụ, chế phẩm) bao gồm bất kỳ (ví dụ, bất kỳ một) trong số các kháng thể kháng PD-1 hoặc các phần liên kết kháng nguyên của chúng được mô tả ở đây và bất kỳ (ví dụ, bất kỳ một) trong số

các kháng thể kháng TIM-3 hoặc các phần liên kết kháng nguyên của chúng được mô tả ở đây. Theo một số phương án, liệu pháp kết hợp bao gồm bất kỳ (ví dụ, bất kỳ một) trong số các kháng thể kháng PD-1 hoặc các phần liên kết kháng nguyên của chúng được mô tả ở đây và bất kỳ (ví dụ, bất kỳ một) trong số các kháng thể kháng LAG-3 hoặc các phần liên kết kháng nguyên của chúng được mô tả ở đây. Theo một số phương án, liệu pháp phối hợp bao gồm bất kỳ (ví dụ, bất kỳ một) trong số các kháng thể kháng TIM-3 hoặc các phần liên kết kháng nguyên của chúng được mô tả ở đây và bất kỳ (ví dụ, bất kỳ một) trong số các kháng thể kháng LAG-3 hoặc các phần liên kết kháng nguyên của chúng được mô tả ở đây. Theo các phương án cụ thể, liệu pháp phối hợp bao gồm bất kỳ (ví dụ, bất kỳ một) trong số các kháng thể kháng PD-1 hoặc các phần liên kết kháng nguyên của chúng được mô tả ở đây, bất kỳ (ví dụ, bất kỳ một) trong số các kháng thể kháng TIM-3 hoặc các phần liên kết kháng nguyên của chúng được mô tả ở đây và bất kỳ (ví dụ, bất kỳ một) trong số các kháng thể kháng LAG-3 hoặc các phần liên kết kháng nguyên của chúng được mô tả ở đây. Liệu pháp kết hợp này có thể ở dạng, ví dụ, phương pháp điều trị bằng cách sử dụng các kháng thể hoặc các phần liên kết kháng nguyên nêu trên hoặc dược phẩm bao gồm các kháng thể hoặc các phần liên kết kháng nguyên nêu trên.

Theo một số phương án nhất định, liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế bao gồm kháng thể kháng PD-1 12819 và kháng thể kháng TIM-3 15086.17145. Theo các phương án nhất định, liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế bao gồm kháng thể kháng PD-1 12819 và kháng thể kháng LAG-3 15532. Theo một số phương án, liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế bao gồm kháng thể kháng PD-1 12819, kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 và kháng thể kháng LAG-3 15532.

Trong các phương án nhất định, liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế bao gồm:

- kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của SEQ ID NO: 228-233, tương

ứng; và kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của SEQ ID NO: 8-13, tương ứng;

- kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin VH và VL của SEQ ID NO: 226 và 227, tương ứng; và kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin VH và VL của SEQ ID NO: 7 và 4, tương ứng; hoặc

- kháng thể kháng PD-1 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và 375 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227 và 379; và kháng thể kháng TIM-3 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7 và 377 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4 và 378.

Trong các phương án nhất định, liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế bao gồm:

- kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của SEQ ID NO: 228-233, tương ứng; và kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của SEQ ID NO: 318-323, tương ứng;

- kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin VH và VL của SEQ ID NO: 226 và 227, tương ứng; và kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin VH và VL của SEQ ID NO: 316 và 317, tương ứng; hoặc

- kháng thể kháng PD-1 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và 375 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 227 và 379; và kháng thể kháng LAG-3 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và 375 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317 và 378.

Theo các phương án nhất định, liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế bao gồm:

- kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của SEQ ID NO: 8-13, tương ứng; và kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của SEQ ID NO: 318-323, tương ứng;

- kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin VH và VL của SEQ ID NO: 7 và 4, tương ứng; và kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin VH và VL của SEQ ID NO: 316 và 317, tương ứng; hoặc

- kháng thể kháng TIM-3 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7 và 377 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4 và 378; và kháng thể kháng LAG-3 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và 375 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317 và 378.

Theo các phương án nhất định, liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế bao gồm:

- kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của SEQ ID NO: 228-233, tương ứng; kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của SEQ ID NO: 8-13, tương ứng; và kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin H-CDR1-3 và L-CDR1-3 của SEQ ID NO: 318-323, tương ứng;

- kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin VH và VL của SEQ ID NO: 226 và 227, tương ứng; kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin VH và VL của SEQ ID NO: 7 và 4, tương ứng; và kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó có chứa các trình tự axit amin VH và VL của SEQ ID NO: 316 và 317, tương ứng; hoặc

- kháng thể kháng PD-1 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 226 và 375 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO:

227 và 379; kháng thể kháng TIM-3 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7 và 377 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4 và 378; và kháng thể kháng LAG-3 bao gồm HC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 316 và 375 và LC có chứa các trình tự axit amin của SEQ ID NO: 317 và 378.

Theo một số phương án, bất kỳ hoặc tất cả các kháng thể trong liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp có thể là IgG, ví dụ, IgG1 hoặc IgG2.

Các phân tử liên kết đa đặc hiệu

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế cung cấp phân tử liên kết đa đặc hiệu có tính đặc hiệu liên kết (ví dụ, bao gồm các phần liên kết kháng nguyên, chẳng hạn như các phần liên kết kháng nguyên có chứa sáu CDR) của:

- kháng thể kháng PD-1 như được mô tả ở đây và kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây;

- kháng thể kháng PD-1 như được mô tả ở đây và kháng thể kháng LAG-3 như được mô tả ở đây; hoặc

- kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây và kháng thể kháng LAG-3 như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng TIM-3, và/hoặc kháng thể kháng LAG-3 được chọn từ các kháng thể được mô tả ở đây. Theo các phương án nhất định, phân tử liên kết đa đặc hiệu có tính đặc hiệu liên kết của kháng thể kháng PD-1 được mô tả ở đây, kháng thể kháng TIM-3 được mô tả ở đây, và kháng thể kháng LAG-3 được mô tả ở đây. Các phân tử liên kết đa đặc hiệu được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các ví dụ về các loại khác nhau của các phân tử liên kết đa đặc hiệu được nêu đâu đó ở đây. Các phân tử liên kết đa đặc hiệu (ví dụ, đặc hiệu kép hoặc đặc hiệu ba) như vậy được bao gồm trong các liệu pháp điều trị kết hợp theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cung cấp liệu pháp điều trị kết hợp với hai hoặc nhiều phân tử liên kết đặc hiệu kép hướng đích PD-1, phân tử đặc hiệu kép

hướng đích TIM-3, và phân tử liên kết đặc hiệu kép hướng đích LAG-3. Phân tử liên kết đặc hiệu kép hướng đích PD-1, TIM-3 hoặc LAG-3 có thể có tính đặc hiệu liên kết của kháng thể hướng đích kháng nguyên nêu trên như được mô tả ở đây và tính đặc hiệu liên kết của kháng thể khác hướng đích cùng một kháng nguyên (ví dụ: kháng thể khác như được mô tả ở đây) hoặc kháng thể hướng đích một protein khác, chẳng hạn như protein điểm kiểm soát miễn dịch khác, kháng nguyên ung thư, hoặc một phân tử bề mặt tế bào khác có hoạt tính làm trung gian cho tình trạng bệnh như ung thư. Các phân tử liên kết đặc hiệu kép như vậy được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các ví dụ về các loại phân tử liên kết đặc hiệu kép khác nhau được nêu đâu đó ở đây.

Các phân tử axit nucleic và các vectơ

Cũng được mô tả là các phân tử axit nucleic và các trình tự mã hóa các kháng thể kháng PD-1, kháng TIM -3, và/hoặc kháng LAG-3 hoặc các phần liên kết kháng nguyên của chúng được mô tả ở đây. Theo một số phương án, các phân tử axit nucleic khác nhau mã hóa các trình tự axit amin chuỗi nặng và nhẹ của kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó. Theo các phương án khác, cùng một phân tử axit nucleic mã hóa các trình tự axit amin chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, hoặc kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó.

Việc đề cập đến trình tự nucleotit bao gồm bổ thể của nó trừ khi có quy định khác. Do đó, việc đề cập đến một axit nucleic có trình tự cụ thể cần được hiểu là bao gồm chuỗi bổ sung của nó, với trình tự bổ sung của nó. Thuật ngữ "polynucleotit" như được đề cập ở đây có nghĩa là dạng polyme của các nucleotit có chiều dài ít nhất là 10 bazơ, là các ribonucleotit hoặc các deoxynucleotit hoặc dạng cải biến của một trong hai loại nucleotit. Thuật ngữ này bao gồm các dạng sợi đơn và đôi.

Theo một số phương án, các trình tự nucleotit này có độ tương đồng ít nhất là 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% hoặc 99% với một hoặc nhiều trình tự nucleotit được trích dẫn ở đây, ví dụ, với trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 14, 15, 24, 25, 34, 35, 44, 45, 54, 55, 64, 65, 74, 75, 84, 85, 94, 95, 104, 105, 114, 115, 124, 125, 134, 135, 135, 144, 145, 154, 155, 164, 165, 174, 175, 184, 185, 194, 195, 204, 205, 214, 215, 224, 225, 234, 235, 244, 245, 254, 255, 264, 265, 274, 275, 284, 285, 294, 295, 304, 305, 314, 315, 324, 325, 334, 335, 344, 345, 354, 355, 364, 365 hoặc 391. Thuật ngữ "phần trăm độ tương đồng trình tự" trong ngữ cảnh các trình tự axit nucleic đề cập đến các gốc trong hai trình tự giống nhau khi được căn chỉnh để đạt được sự tương ứng tối đa. Chiều dài của so sánh nhận dạng trình tự có thể kéo dài ít nhất khoảng chín nucleotit, thường là ít nhất khoảng 18 nucleotit, thông thường là ít nhất khoảng 24 nucleotit, điển hình là ít nhất khoảng 28 nucleotit, điển hình hơn là ít nhất khoảng 32 nucleotit, và tốt hơn là ít nhất khoảng 36, 48 nucleotit hoặc nhiều hơn. Có một số thuật toán khác nhau được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng để đo mức độ tương đồng trình tự nucleotit. Ví dụ, các trình tự polynucleotit có thể được so sánh bằng FASTA, Gap hoặc Bestfit, là các chương trình trong Wisconsin Package Version 10.0, Genetics Computer Group (GCG), Madison, Wisconsin. FASTA, bao gồm, ví dụ, các chương trình FASTA2 và FASTA3, cung cấp sự căn chỉnh và phần trăm độ tương đồng trình tự của các vùng có sự trùng lặp tốt nhất giữa các trình tự truy vấn và tìm kiếm (xem, ví dụ, Pearson, *Methods Enzymol.* 183: 63-98 (1990); Pearson, *Methods Mol. Biol.* 132: 185-219 (2000); Pearson, *Methods Enzymol.* 266: 227-258 (1996); và Pearson, J. Mol. Biol. 276: 71-84 (1998); được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn). Trừ khi có quy định khác, các tham số mặc định cho một chương trình hoặc thuật toán cụ thể được sử dụng. Ví dụ, phần trăm độ tương đồng trình tự giữa các trình tự axit nucleic có thể được xác định bằng cách sử dụng FASTA với các tham số mặc định của nó (cỡ từ là 6 và hệ số NOPAM cho ma trận tính điểm) hoặc sử dụng Gap với các tham số mặc định như được cung cấp trong GCG Phiên bản 6.1, được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, phân tử axit nucleic có chứa một hoặc nhiều trình tự nucleotit được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 14, 15, 24, 25, 34, 35, 44, 45, 54, 55, 64, 65, 74, 75, 84, 85, 94, 95, 104, 105, 114, 115, 124, 125, 134, 134, 135, 144, 145, 154, 155, 164, 165, 174, 175, 184, 185, 194, 195, 204, 205, 214, 215, 224, 225, 234, 235, 244, 245, 254, 255, 264, 265, 274, 275, 284, 285, 294, 295, 304, 305, 314, 315, 324, 325, 334, 335, 344, 345, 354, 355, 364, 365 hoặc 391.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, các phân tử axit nucleic có thể được phân lập. Phân tử axit nucleic mã hóa chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó được mô tả ở đây có thể được phân lập từ nguồn bất kỳ tạo ra kháng thể hoặc phần như vậy. Theo các phương án khác nhau, các phân tử axit nucleic được phân lập từ các tế bào B biểu hiện kháng thể được phân lập từ động vật được gây miễn dịch bằng kháng nguyên PD-1, TIM-3 hoặc LAG-3 hoặc từ tế bào bất tử được tạo ra từ tế bào B như vậy. Các phương pháp phân lập các axit nucleic mã hóa kháng thể được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này. mARN có thể được phân lập và sử dụng để tạo ra cADN để sử dụng trong phản ứng chuỗi polymeraza (PCR) hoặc nhân bản cADN của các gen kháng thể. Theo các phương án nhất định, phân tử axit nucleic như được mô tả ở đây có thể được tổng hợp thay vì được phân lập.

Theo một số phương án, phân tử axit nucleic như được mô tả ở đây có thể có chứa trình tự nucleotit mã hóa miền VH từ kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó được mô tả ở đây được liên kết trong khung với trình tự nucleotit mã hóa vùng hằng định chuỗi nặng từ nguồn bất kỳ. Tương tự, phân tử axit nucleic như được mô tả ở đây có thể có chứa trình tự nucleotit mã hóa miền VL từ kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên được mô tả ở đây được liên kết trong khung với trình tự nucleotit mã hóa vùng hằng định chuỗi nhẹ từ nguồn bất kỳ.

Theo một khía cạnh khác, các phân tử axit nucleic mã hóa miền biến đổi của chuỗi nặng (VH) và/hoặc chuỗi nhẹ (VL) có thể được chuyển đổi thành các gen kháng thể có chiều dài đầy đủ. Theo một phương án, các phân tử axit nucleic mã hóa các miền VH hay VL được chuyển đổi thành các gen kháng thể có chiều

dài đầy đủ bằng cách chèn vào một vectơ biểu hiện đã mã hóa các vùng hằng định chuỗi nặng (CH) hoặc hằng định chuỗi nhẹ (CL), tương ứng, sao cho đoạn VH được liên kết hoạt động với (các) đoạn CH trong vectơ, và/hoặc đoạn VL được liên kết hoạt động với đoạn CL trong vectơ. Theo một phương án khác, các phân tử axit nucleic mã hóa các miền VH và/hoặc VL được chuyển đổi thành các gen kháng thể có chiều dài đầy đủ bằng cách liên kết, ví dụ, nối, phân tử axit nucleic mã hóa các miền VH và/hoặc VL với phân tử axit nucleic mã hóa vùng CH và/hoặc CL bằng cách sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử tiêu chuẩn. Sau đó, các phân tử axit nucleic mã hóa các chuỗi nặng và/hoặc nhẹ có chiều dài đầy đủ có thể được biểu hiện từ tế bào mà chúng được đưa vào và kháng thể được phân lập.

Các phân tử axit nucleic có thể được sử dụng để biểu hiện tái tổ hợp một lượng lớn kháng thể. Các phân tử axit nucleic cũng có thể được sử dụng để tạo ra kháng thể khảm, kháng thể đặc hiệu kép, kháng thể chuỗi đơn, chất kết dính miễn dịch, diabody, kháng thể đột biến và dẫn xuất kháng thể, như được mô tả ở đây.

Cũng được mô tả ở đây là vectơ thích hợp để biểu hiện một hoặc cả hai chuỗi của kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, và/hoặc kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, như được mô tả ở đây. Thuật ngữ "vectơ", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là phân tử axit nucleic có khả năng vận chuyển một axit nucleic khác mà nó đã được liên kết. Theo một số phương án, vectơ là một plasmit, nghĩa là, đoạn ADN sợi kép hình tròn trong đó các đoạn ADN bổ sung có thể được thắt lại. Theo một số phương án, vectơ là vectơ virus, trong đó các đoạn ADN bổ sung có thể được gắn vào bộ gen của virut. Theo một số phương án, các vectơ có khả năng tự sao chép trong tế bào chủ mà chúng được đưa vào (ví dụ, vectơ vi khuẩn có nguồn gốc sao chép là vi khuẩn và các vectơ động vật có vú thuộc thể bổ sung). Theo các phương án khác, các vectơ (ví dụ, các vectơ động vật có vú không thuộc thể bổ sung) có thể được tích hợp vào bộ gen của tế bào chủ khi được đưa vào tế bào chủ, và do đó được sao chép cùng với bộ gen của vật chủ. Hơn nữa, một số vectơ nhất định có khả năng định

hướng sự biểu hiện của các gen mà chúng được liên kết hoạt động. Các vectơ như vậy được gọi ở đây là "các vectơ biểu hiện tái tổ hợp" (hoặc đơn giản là "các vectơ biểu hiện").

Theo một số phương án, các vectơ bao gồm các phân tử axit nucleic mã hóa chuỗi nặng, chuỗi nhẹ hoặc cả chuỗi nặng và nhẹ, của kháng thể được mô tả ở đây hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, các vectơ bao gồm các phân tử axit nucleic mã hóa các protein dung hợp, các kháng thể biến đổi, các đoạn kháng thể và mẫu dò của chúng.

Theo một số phương án, các kháng thể kháng PD-1, kháng TIM-3 hoặc kháng LAG-3 hoặc các phần liên kết kháng nguyên của chúng được thể hiện bằng cách chèn các ADN mã hóa chuỗi nhẹ và chuỗi nặng một phần hoặc toàn bộ chiều dài, thu được như được mô tả ở trên, vào các vectơ biểu hiện sao cho các gen được liên kết hoạt động với các trình tự kiểm soát biểu hiện cần thiết như các trình tự kiểm soát phiên mã và dịch mã. Các vectơ biểu hiện bao gồm plasmit, retrovirus, adenovirus, virut liên quan đến adeno (AAV), virut thực vật như virut khảm súp lơ, virut khảm thuốc lá, cosmid, YAC, thể bổ sung có nguồn gốc EBV và các loại tương tự. Trình tự mã hóa kháng thể có thể được nối vào vectơ sao cho các trình tự kiểm soát phiên mã và dịch mã trong vectơ phục vụ chức năng dự định của chúng là điều hoà quá trình phiên mã và dịch mã trình tự mã hóa kháng thể. Vectơ biểu hiện và các trình tự kiểm soát biểu hiện có thể được chọn để tương thích với ô tế bào chủ biểu hiện được sử dụng. Trình tự mã hoá chuỗi nhẹ kháng thể và trình tự mã hóa chuỗi nặng kháng thể có thể được chèn vào các vectơ riêng biệt, và có thể được liên kết hoạt động với các trình tự kiểm soát biểu hiện giống hoặc khác nhau (ví dụ, các trình tự khởi động). Theo một phương án, cả hai trình tự mã hóa được chèn vào cùng một vectơ biểu hiện, và có thể được liên kết hoạt động với cùng trình tự kiểm soát biểu hiện (ví dụ: trình tự khởi động chung), để phân tách các trình tự kiểm soát biểu hiện giống hệt nhau (ví dụ: các trình tự khởi động), hoặc với các trình tự kiểm soát biểu hiện khác nhau (ví dụ, các trình tự khởi động). Các trình tự mã hóa kháng thể có thể được chèn vào vectơ biểu hiện bằng các

phương pháp tiêu chuẩn (ví dụ: thắt các vị trí hạn chế bổ sung trên đoạn và vectơ kháng thể, hoặc thắt đầu cùn nếu không có vị trí hạn chế).

Vectơ tiện lợi là vectơ mã hóa trình tự globulin miễn dịch CH hoặc CL hoàn chỉnh về mặt chức năng ở người, với các vị trí hạn chế thích hợp được thiết kế để trình tự VH hoặc VL bất kỳ có thể dễ dàng được chèn và được biểu hiện, như được mô tả ở trên. Các gen mã hóa HC và LC trong các vectơ như vậy có thể chứa các trình tự intron sẽ làm tăng hiệu suất protein kháng thể tổng thể bằng cách làm ổn định mARN liên quan. Các trình tự intron được bao quanh bởi các vị trí cho mối nối và các vị trí nhận mối nối, xác định nơi sẽ xảy ra sự ghép nối ARN. Vị trí của các trình tự intron có thể ở các vùng biến đổi hoặc hằng định của các chuỗi kháng thể, hoặc ở cả hai vùng biến đổi và hằng định khi sử dụng nhiều intron. Quá trình polyadenyl hoá và kết thúc phiên mã có thể xảy ra tại các vị trí nhiễm sắc thể tự nhiên ở phía dưới của các vùng mã hóa. Vectơ biểu hiện tái tổ hợp cũng có thể mã hóa peptit tín hiệu tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiết chuỗi kháng thể từ tế bào chủ. Gen chuỗi kháng thể có thể được nhân bản vào vectơ sao cho peptit tín hiệu được liên kết trong khung với đầu cuối amino của chuỗi globulin miễn dịch. Peptit tín hiệu có thể là peptit tín hiệu globulin miễn dịch hoặc peptit tín hiệu khác loại (tức là, peptit tín hiệu từ protein không phải globulin miễn dịch).

Ngoài các gen chuỗi kháng thể, các vectơ biểu hiện tái tổ hợp có thể mang các trình tự điều hòa kiểm soát sự biểu hiện của các gen chuỗi kháng thể trong tế bào chủ. Các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá cao việc thiết kế vectơ biểu hiện, bao gồm cả việc chọn các trình tự điều hoà, có thể phụ thuộc vào các yếu tố như sự lựa chọn của tế bào chủ để biến đổi, mức độ biểu hiện của protein mong muốn, v.v. Các trình tự điều hoà được ưu tiên để biểu hiện tế bào chủ ở động vật có vú bao gồm các yếu tố virut điều khiển mức độ biểu hiện protein cao trong các tế bào ở động vật có vú, như trình tự khởi động và/hoặc trình tự tăng cường có nguồn gốc từ LTR retrovirus, cytomegalovirus (CMV) (như trình tự khởi động/trình tự tăng cường CMV), Simian virut 40 (SV40) (chẳng hạn như trình tự khởi động/trình tự tăng cường SV40), adenovirus, (ví dụ, trình tự khởi động muộn chính của adenovirus (AdMLP)), polyoma và các trình tự khởi động

mạnh ở động vật có vú như globulin miễn dịch tự nhiên và các trình tự khởi động Actin. Để biết thêm mô tả về các yếu tố điều hòa virut và các trình tự của chúng, xem, ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ 5.168.062, 4.510.245 và 4.968.615. Các phương pháp biểu hiện kháng thể ở thực vật, bao gồm phần mô tả về các trình tự khởi động và các vectơ, cũng như sự biến đổi của thực vật, được biết đến trong lĩnh kỹ thuật này,. Xem, ví dụ, bằng sáng chế Hoa Kỳ 6.517.529. Các phương pháp biểu hiện polypeptit trong tế bào vi khuẩn hoặc tế bào nấm, ví dụ, tế bào nấm men, cũng được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ngoài các gen chuỗi kháng thể và các trình tự điều hòa, các vectơ biểu hiện tái tổ hợp có thể mang các trình tự bổ sung, chẳng hạn như các các trình tự điều chỉnh sự sao chép của vectơ trong các tế bào chủ (ví dụ, nguồn gốc của sự sao chép) và các gen đánh dấu có thể chọn lọc. Gen đánh dấu có thể chọn lọc tạo điều kiện thuận lợi cho việc lựa chọn các tế bào chủ mà vectơ đã được đưa vào (xem ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ 4.399.216, 4.634.665 và 5.179.017). Ví dụ, điển hình là gen đánh dấu có thể chọn lọc sẽ có khả năng kháng thuốc, chẳng hạn như G418, hygromyxin hoặc metotrexat, trên tế bào chủ mà vectơ được đưa vào. Ví dụ, các gen đánh dấu có thể chọn lọc bao gồm gen dihydrofolat reductaza (DHFR) (để sử dụng trong các tế bào chủ dhfr với sự chọn lọc/khuếch đại metotrexat), gen neo (để chọn lọc G418) và gen synthetaza glutamat.

Thuật ngữ "trình tự kiểm soát biểu hiện" như được sử dụng ở đây có nghĩa là các trình tự polynucleotit cần thiết để tác động đến sự biểu hiện và xử lý các trình tự mã hóa mà chúng được gắn vào. Các trình tự kiểm soát biểu hiện bao gồm trình tự bắt đầu phiên mã, kết thúc, trình tự khởi động và trình tự tăng cường thích hợp; các tín hiệu xử lý ARN hiệu quả như tín hiệu nối và polyadenyl hóa; trình tự làm ổn định mARN tế bào chất; trình tự nâng cao hiệu quả dịch mã (nghĩa là trình tự đồng thuận Kozak); trình tự tăng cường sự ổn định của protein; và khi muốn, các trình tự sẽ tăng cường tiết protein. Bản chất của các trình tự kiểm soát như vậy khác nhau tùy thuộc vào sinh vật chủ; ở sinh vật nhân sơ, các trình tự kiểm soát như vậy thường bao gồm trình tự khởi động, vị trí liên kết ribosom và trình tự kết thúc phiên mã; ở sinh vật nhân chuẩn, nói chung, các trình tự kiểm soát như

vậy bao gồm các trình tự khởi động và trình tự kết thúc phiên mã. Thuật ngữ "các trình tự kiểm soát" được dự định bao gồm, ở mức tối thiểu, tất cả các thành phần mà sự có mặt của chúng là cần thiết cho sự biểu hiện và xử lý, và cũng có thể bao gồm các thành phần bổ sung mà sự có mặt của chúng là có lợi, ví dụ, các trình tự dẫn đầu và các trình tự đối tác dung hợp.

Tế bào chủ và các phương pháp sản xuất kháng thể và chế phẩm kháng thể

Cũng được mô tả là các phương pháp để tạo ra các liệu pháp điều trị kết hợp (ví dụ, các chế phẩm) theo sáng chế. Một phương án đề cập đến phương pháp sản xuất các kháng thể như mô tả ở đây, bao gồm tạo ra tế bào chủ tái tổ hợp có khả năng biểu hiện các kháng thể, nuôi cấy các tế bào chủ này trong điều kiện thích hợp để biểu hiện các kháng thể, và phân lập các kháng thể thu được. Các kháng thể được tạo ra bằng cách biểu hiện như vậy trong các tế bào chủ tái tổ hợp như vậy được gọi ở đây là "các kháng thể tái tổ hợp". Cũng được mô tả là các tế bào con của các tế bào chủ như vậy, và các kháng thể được sản xuất bằng chính các tế bào đó.

Thuật ngữ "tế bào chủ tái tổ hợp" (hoặc đơn giản là "tế bào chủ"), như được sử dụng ở đây, có nghĩa là tế bào trong đó vectơ biểu hiện tái tổ hợp đã được đưa vào. Tế bào chủ có thể bao gồm, ví dụ, một hoặc nhiều vectơ như được mô tả ở đây. Các tế bào chủ có thể có chứa, ví dụ, trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, hoặc cả hai, của kháng thể kháng PD-1, kháng TIM -3 và/hoặc kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, như được mô tả ở đây. Cần hiểu rằng "tế bào chủ tái tổ hợp" và "tế bào chủ" không chỉ có nghĩa là tế bào chủ thể cụ thể mà còn có nghĩa là thế hệ con của tế bào đó. Bởi vì một số cải biến nhất định có thể xảy ra ở các thế hệ tiếp theo do đột biến hoặc ảnh hưởng của môi trường, nên trên thực tế, thế hệ con này có thể không giống với tế bào bố mẹ, nhưng vẫn được bao gồm trong phạm vi của thuật ngữ "tế bào chủ" như được sử dụng ở đây.

Các phân tử axit nucleic mã hóa các kháng thể kháng PD-1, kháng TIM-3, và/hoặc kháng LAG-3 hoặc các phần liên kết kháng nguyên của chúng và các vectơ bao gồm các phân tử axit nucleic này có thể được sử dụng để chuyển nhiễm các tế bào chủ thích hợp của động vật có vú, thực vật, vi khuẩn hoặc nấm men. Sự biến đổi có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết bất kỳ để đưa polynucleotit vào tế bào chủ. Các phương pháp đưa các polynucleotit khác loại vào các tế bào của động vật có vú đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm chuyển nhiễm qua trung gian dextran, kết tủa canxi photphat, chuyển nhiễm qua trung gian polybren, dung hợp protoplast, điện di, đóng gói (các) polynucleotit trong liposom, và vi tiêm trực tiếp ADN vào nhân. Ngoài ra, các phân tử axit nucleic có thể được đưa vào tế bào động vật có vú bằng các vectơ virus. Các phương pháp biến đổi tế bào đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ 4.399.216, 4.912.040, 4.740.461 và 4.959.455. Các phương pháp biến đổi tế bào thực vật đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm, ví dụ, biến đổi qua trung gian Agrobacterium, biến đổi sinh học, tiêm trực tiếp, điện di và biến đổi virus. Các phương pháp biến đổi tế bào vi khuẩn và nấm men cũng được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các dòng tế bào ở động vật có vú có sẵn làm vật chủ biểu hiện được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm nhiều dòng tế bào bất tử có sẵn từ American Type Culture Collection (ATCC). Chúng bao gồm, ngoài những cái khác, tế bào buồng trứng của chuột đồng Trung Quốc (CHO), tế bào NS0, tế bào SP2, tế bào HEK-293T, tế bào Freestyle 293 (Invitrogen), tế bào NIH-3T3, tế bào HeLa, tế bào thận của chuột đồng mới sinh (BHK), tế bào thận khỉ xanh châu Phi (COS), tế bào ung thư biểu mô tế bào gan ở người (ví dụ, Hep G2), tế bào A549 và một số dòng tế bào khác. Các dòng tế bào có mức độ ưu tiên cụ thể được chọn bằng cách xác định dòng tế bào nào có mức biểu hiện cao. Các dòng tế bào khác có thể được sử dụng là các dòng tế bào côn trùng, chẳng hạn như các tế bào Sf9 hoặc Sf21. Khi các vectơ biểu hiện tái tổ hợp mã hóa các gen kháng thể được đưa vào tế bào chủ của động vật có vú, các kháng thể này được tạo ra bằng cách

nuôi cấy tế bào chủ trong một khoảng thời gian đủ để cho phép biểu hiện kháng thể trong tế bào chủ hoặc, tốt hơn nữa là, tiết kháng thể vào môi trường nuôi cấy trong đó các tế bào chủ được sinh trưởng. Các kháng thể có thể được thu hồi từ môi trường nuôi cấy bằng cách sử dụng các phương pháp tinh chế protein tiêu chuẩn. Các tế bào chủ của thực vật bao gồm, ví dụ, Nicotiana, Arabidopsis, bèo tấm, ngô, lúa mì, khoai tây, v.v... Tế bào chủ của vi khuẩn bao gồm các loài E. coli và Streptomyces. Các tế bào chủ của nấm men bao gồm Schizosaccharomyces pombe, Saccharomyces cerevisiae và Pichia pastoris.

Hơn nữa, sự biểu hiện của các kháng thể hoặc các phần liên kết kháng nguyên của chúng như được mô tả ở đây từ các dòng tế bào sản xuất có thể được tăng cường bằng cách sử dụng một số kỹ thuật đã biết. Ví dụ, hệ thống biểu hiện gen glutamin synthetaza (hệ thống GS) là một phương pháp phổ biến để tăng cường biểu hiện trong những điều kiện nhất định. Hệ thống GS được thảo luận toàn bộ hoặc một phần liên quan đến Bằng sáng chế EP 0 216 846, 0 256 055, 0 323 997 và 0 338 841.

Có khả năng là các kháng thể được biểu hiện bởi các dòng tế bào khác nhau hoặc ở động vật chuyển gen sẽ có các kiểu glycosyl hóa khác nhau. Tuy nhiên, tất cả các kháng thể được mã hóa bởi các phân tử axit nucleic được cung cấp ở đây, hoặc có chứa các trình tự axit amin được cung cấp ở đây, là một phần của sáng chế, bất kể trạng thái glycosyl hóa của các kháng thể, và nói chung, bất kể sự có mặt hay vắng mặt của (các) cải biến sau dịch mã.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất chế phẩm kháng thể bao gồm kháng thể kháng PD-1 và kháng thể kháng TIM-3, phương pháp này bao gồm:

- cung cấp tế bào chủ thứ nhất và thứ hai, trong đó tế bào chủ thứ nhất có khả năng biểu hiện kháng thể kháng PD-1 như được mô tả ở đây và tế bào chủ thứ hai có khả năng biểu hiện kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây,

- nuôi cấy tế bào chủ thứ nhất và thứ hai trong các điều kiện thích hợp để biểu hiện kháng thể kháng PD-1 và kháng thể kháng TIM-3, và

- phân lập các kháng thể thu được.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất chế phẩm kháng thể bao gồm kháng thể kháng PD-1 và kháng thể kháng LAG-3, phương pháp này bao gồm:

- cung cấp tế bào chủ thứ nhất và thứ hai, trong đó tế bào chủ thứ nhất có khả năng biểu hiện kháng thể kháng PD-1 như được mô tả ở đây và tế bào chủ thứ hai có khả năng biểu hiện kháng thể kháng LAG-3 như được mô tả ở đây,
- nuôi cấy tế bào chủ thứ nhất và thứ hai trong các điều kiện thích hợp để biểu hiện kháng thể kháng PD-1 và kháng thể kháng LAG-3, và
- phân lập các kháng thể thu được.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất chế phẩm kháng thể bao gồm kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng LAG-3, phương pháp này bao gồm:

- cung cấp tế bào chủ thứ nhất và thứ hai, trong đó tế bào chủ thứ nhất có khả năng biểu hiện kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây và tế bào chủ thứ hai có khả năng biểu hiện kháng thể kháng LAG-3 như được mô tả ở đây,
- nuôi cấy tế bào chủ thứ nhất và thứ hai trong các điều kiện thích hợp để biểu hiện kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng LAG-3, và
- phân lập các kháng thể thu được.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất chế phẩm kháng thể bao gồm kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng LAG-3, phương pháp này bao gồm:

- cung cấp tế bào chủ thứ nhất, thứ hai, và thứ ba, trong đó tế bào chủ thứ nhất có khả năng biểu hiện kháng thể kháng PD-1 như được mô tả ở đây, tế bào chủ thứ hai có khả năng biểu hiện kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây, và tế bào chủ thứ ba có khả năng thể hiện kháng thể kháng LAG-3 như mô tả ở đây,

- nuôi cấy tế bào chủ thứ nhất, thứ hai và thứ ba trong các điều kiện thích hợp để biểu hiện kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng LAG-3 và

- phân lập các kháng thể thu được.

Để sản xuất chế phẩm kháng thể theo sáng chế, các kháng thể hướng đến các đích khác nhau có thể được sản xuất riêng biệt, tức là, mỗi kháng thể được tạo ra trong một lò phản ứng sinh học riêng biệt, hoặc các kháng thể riêng lẻ có thể được sản xuất cùng nhau trong một lò phản ứng sinh học duy nhất. Nếu chế phẩm kháng thể được sản xuất trong nhiều hơn một lò phản ứng sinh học, thì chế phẩm kháng thể tinh khiết có thể thu được bằng cách gộp các kháng thể thu được từ các chất nổi trên bề mặt đã được tinh chế riêng lẻ từ mỗi lò phản ứng sinh học. Các phương pháp tiếp cận khác nhau để sản xuất chế phẩm kháng thể đa dòng trong nhiều lò phản ứng sinh học, trong đó các dòng tế bào hoặc các chế phẩm kháng thể được kết hợp ở điểm sau ngược dòng hoặc trước hoặc trong quá trình xử lý xuôi dòng, được mô tả trong PCT Publication WO 2009/129814.

Trong trường hợp sản xuất các kháng thể riêng lẻ trong một lò phản ứng sinh học duy nhất, điều này có thể được thực hiện, ví dụ, như được mô tả trong PCT Publication WO 2004/061104 hoặc WO 2008/145133. Phương pháp được mô tả trong WO 2004/061104 trên cơ sở sự tích hợp vị trí đặc hiệu của trình tự mã hóa kháng thể vào bộ gen của các tế bào chủ riêng lẻ, trong khi phương pháp của WO 2008/145133 liên quan đến phương pháp thay thế bằng cách sử dụng tích hợp ngẫu nhiên để tạo ra các kháng thể trong một lò phản ứng sinh học duy nhất.

Thông tin thêm về các phương pháp thích hợp để điều chế các chế phẩm kháng thể theo sáng chế có thể được tìm thấy trong PCT Publication WO 2012/059857 và WO 2013/164689.

Sáng chế cũng cung cấp dòng tế bào đa dòng tạo ra:

- ít nhất một kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây và ít nhất một kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây;

- ít nhất một kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây và ít nhất một kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây;

- ít nhất một kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên như được mô tả ở đây và ít nhất một kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây; hoặc

- ít nhất một kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây, ít nhất một kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây, và ít nhất một kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng cung cấp phương pháp sản xuất dòng tế bào đa dòng nêu trên, bao gồm cung cấp các tế bào chủ mà mỗi tế bào chủ có chứa trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó và trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó của ít nhất một trong số các kháng thể hoặc các phần được tạo ra bởi dòng tế bào đa dòng.

Sáng chế cũng cung cấp các tế bào chủ có chứa:

- trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, hoặc cả hai, của kháng thể kháng PD-1 như được mô tả ở đây, và trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, hoặc cả hai, của kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây;

- trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, hoặc cả hai, của kháng thể kháng PD-1 như được mô tả ở đây; và trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, hoặc cả hai, của kháng thể kháng LAG-3 như được mô tả ở đây;

- trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, hoặc cả hai, của kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây; và trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, hoặc cả hai, của kháng thể kháng LAG-3 như được mô tả ở đây; hoặc

- trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, hoặc cả hai, của kháng thể kháng PD-1 như được mô tả ở đây; trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, hoặc cả hai, của kháng thể kháng TIM-3 như được mô tả ở đây; và trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trình tự nucleotit mã hóa chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, hoặc cả hai, của kháng thể kháng LAG-3 như được mô tả ở đây.

Các dược phẩm

Một khía cạnh khác theo sáng chế là dược phẩm bao gồm dưới dạng hoạt chất (ví dụ, dưới dạng hoạt chất duy nhất):

ít nhất một kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây và ít nhất một kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây;

- ít nhất một kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây và ít nhất một kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây;

- ít nhất một kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây và ít nhất một kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây; hoặc

- ít nhất một kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây, ít nhất một kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết

kháng nguyên như được mô tả ở đây, và ít nhất một kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây.

Theo một số khía cạnh, các dược phẩm này bao gồm phân tử liên kết đa đặc hiệu (ví dụ, phân tử liên kết đa đặc hiệu có tính đặc hiệu liên kết của kháng thể kháng PD-1 như được mô tả ở đây và kháng thể kháng TIM-3 hoặc kháng LAG-3 như được mô tả ở đây; hoặc kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng TIM-3, và kháng thể kháng LAG-3 như được mô tả ở đây).

Theo một số phương án, dược phẩm này có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều kháng thể bổ sung hướng đích một hoặc nhiều thụ thể bề mặt tế bào có liên quan, ví dụ:, một hoặc nhiều thụ thể liên quan đến ung thư.

Theo một số phương án, dược phẩm này được dùng để cải thiện, phòng ngừa và/hoặc điều trị rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng mà cải thiện hoặc làm chậm quá trình tiến triển của nó, bằng cách điều biến PD-1, TIM-3, và/hoặc LAG-3. Theo một số phương án, dược phẩm này được dùng để cải thiện, phòng ngừa và/hoặc điều trị ung thư. Theo một số phương án, dược phẩm này được dùng để kích hoạt hệ thống miễn dịch.

Tỷ lệ giữa các kháng thể của các phần liên kết kháng nguyên của chúng trong dược phẩm theo sáng chế (hoặc của các kháng thể hoặc các phần riêng lẻ được mô tả ở đây được sử dụng đồng thời, tuần tự hoặc riêng biệt) thường sẽ là như vậy để các kháng thể được sử dụng với lượng bằng nhau, nhưng điều này không nhất thiết phải phải như vậy. Do đó, chế phẩm theo sáng chế bao gồm kháng thể kháng PD-1 và kháng thể kháng TIM-3, kháng thể kháng PD-1 và kháng thể kháng LAG-3, hoặc kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể Kháng thể kháng LAG-3 có thể có chứa các kháng thể nêu trên với tỷ lệ xấp xỉ 1:1. Chế phẩm theo sáng chế bao gồm kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng LAG-3 có thể có chứa các kháng thể nêu trên với tỷ lệ xấp xỉ 1:1:1 (tức là, với lượng bằng nhau). Tuy nhiên, tùy thuộc vào đặc tính của từng kháng thể riêng lẻ, có thể mong muốn sử dụng lượng các kháng thể khác nhau không bằng nhau. Các tỷ lệ thích hợp cho các kháng thể khác nhau trong các chế phẩm theo sáng chế có thể được xác định như được mô tả trong PCT Publication WO

2010/040356, trong đó mô tả các phương pháp xác định và lựa chọn tỷ lệ cân bằng hóa học tối ưu giữa các thực thể hóa học trong sản phẩm thuốc kết hợp, ví dụ như chế phẩm kháng thể đa dòng, để thu được thuốc kết hợp có hiệu lực và hiệu quả tối ưu.

Nói chung, các dược phẩm được mô tả ở đây thích hợp để được sử dụng làm công thức kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng, ví dụ, như được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ "tá dược" được sử dụng ở đây để mô tả thành phần bất kỳ ngoài (các) hợp chất theo sáng chế. Việc chọn (các) tá dược sẽ phụ thuộc phần lớn vào các yếu tố như cách dùng cụ thể, ảnh hưởng của tá dược đến độ hòa tan và độ ổn định, và tính chất của dạng liều. Như được sử dụng ở đây, "tá dược dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và kháng nấm, chất làm chậm đẳng trương và hấp thụ, và chất tương tự mà tương thích về mặt sinh lý. Một số ví dụ về các tá dược dược dụng là nước, nước muối, dung dịch muối đệm photphat, dextroza, glyxerol, etanol và chất tương tự, cũng như sự kết hợp của chúng. Trong nhiều trường hợp, sẽ tốt hơn nếu bao gồm các chất đẳng trương, ví dụ, đường, rượu đa chức như manitol, socbitol hoặc natri clorua trong chế phẩm. Các ví dụ khác về các chất dược dụng là các chất làm ướt hoặc một lượng nhỏ các chất phụ trợ như chất làm ướt hoặc chất nhũ hóa, chất bảo quản hoặc chất đệm, giúp tăng thời hạn sử dụng hoặc hiệu quả của kháng thể.

Các dược phẩm theo sáng chế và các phương pháp điều chế chúng sẽ dễ dàng được thấy rõ đối với các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chế phẩm và các phương pháp như vậy để điều chế chúng có thể được tìm thấy, ví dụ, trong *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Ấn bản lần thứ 19 (Công ty xuất bản Mack, 1995). Tốt hơn là, các dược phẩm được sản xuất theo điều kiện GMP (thực hành sản xuất tốt).

Dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế, đóng gói hoặc bán với số lượng lớn, dưới dạng một đơn vị liều, hoặc dưới dạng nhiều đơn vị liều. Như được sử dụng ở đây, "đơn vị liều" là một lượng riêng biệt của dược phẩm chứa lượng hoạt chất được xác định trước. Lượng hoạt chất thường bằng liều lượng của hoạt

chất sẽ được dùng cho đối tượng hoặc một phần thuận tiện của liều lượng đó, ví dụ như một nửa hoặc một phần ba liều lượng như vậy.

Phương pháp bất kỳ để sử dụng peptit, protein hoặc kháng thể được chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng một cách thích hợp cho các kháng thể và các phần liên kết kháng nguyên được mô tả ở đây.

Các dược phẩm theo sáng chế thường thích hợp để dùng qua đường tiêm. Như được sử dụng ở đây, "dùng qua đường tiêm" dược phẩm bao gồm đường dùng bất kỳ được đặc trưng bởi sự xâm nhập về mặt vật lý vào mô của đối tượng và việc dùng dược phẩm thông qua lỗ thủng trong mô, do đó thường dẫn đến việc đưa trực tiếp vào máu, vào cơ, hoặc vào cơ quan nội tạng. Do đó, dùng qua đường tiêm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dùng dược phẩm bằng cách tiêm chế phẩm, bằng cách sử dụng chế phẩm qua vết mổ phẫu thuật, bằng cách sử dụng chế phẩm này qua vết thương không phẫu thuật xuyên qua mô, và tương tự. Cụ thể, dùng qua đường tiêm được dự tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dưới da, trong phúc mạc, trong cơ, trong xương ức, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong vỏ, trong não thất, trong niệu đạo, trong sọ, trong khối u và trong màng hoạt dịch; và kỹ thuật tiêm truyền thẩm tách thận. Truyền dịch vùng cũng được dự tính. Các phương án cụ thể bao gồm các đường tiêm tĩnh mạch và dưới da.

Các chế phẩm của dược phẩm thích hợp để dùng qua đường tiêm thường chứa hoạt chất kết hợp với chất mang dược dụng, như nước vô trùng hoặc nước muối đẳng trương vô trùng. Các chế phẩm như vậy có thể được bào chế, đóng gói hoặc bán ở dạng thích hợp để dùng cho tiêm nhanh hoặc dùng liên tục. Các chế phẩm dạng tiêm được có thể được bào chế, đóng gói, hoặc bán ở dạng đơn vị liều, chẳng hạn như dạng ống tiêm hoặc dạng hộp chứa nhiều liều có chứa chất bảo quản. Các chế phẩm để dùng qua đường tiêm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hỗn dịch, dung dịch, nhũ tương trong dầu hoặc dung dịch nước, bột nhão, và dạng tương tự. Các chế phẩm như vậy có thể còn bao gồm một hoặc nhiều thành bổ sung bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất tạo hỗn dịch, chất làm ổn định, hoặc chất phân tán. Theo một phương án của chế phẩm để dùng qua đường tiêm, hoạt chất được cung cấp ở dạng khô (tức là, dạng bột hoặc dạng hạt) để hoàn nguyên

bằng tá dược lỏng thích hợp (ví dụ, nước không chứa chất gây sốt vô trùng) trước khi dùng chế phẩm đã hoàn nguyên qua đường tiêm. Các chế phẩm tiêm cũng bao gồm các dung dịch dạng nước có thể chứa các tá dược như muối, cacbohydrat và chất đệm (tốt hơn là có độ pH từ 3 đến 9), nhưng, đối với một số ứng dụng, chúng có thể được bào chế thích hợp hơn dưới dạng dung dịch vô trùng không chứa nước hoặc ở dạng khô được sử dụng kết hợp với tá dược lỏng thích hợp như nước vô trùng, không chứa chất gây sốt. Các dạng chế phẩm dùng qua đường tiêm điển hình bao gồm các dung dịch hoặc huyền phù trong dung dịch dạng nước vô trùng, ví dụ, propylen glycol hoặc dextroza dạng nước. Các dạng liều như vậy có thể được đệm thích hợp, nếu muốn. Các chế phẩm dùng được qua đường tiêm khác mà hữu ích bao gồm các chế phẩm chứa hoạt chất ở dạng vi tinh thể, hoặc ở dạng chế phẩm liposom. Các chế phẩm để dùng qua đường tiêm có thể được bào chế ở dạng giải phóng tức thời và/hoặc được cải biến. Các chế phẩm giải phóng được cải biến bao gồm giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng theo xung, giải phóng có kiểm soát, giải phóng hướng đích và giải phóng theo chương trình.

Ví dụ, theo một khía cạnh, các dung dịch tiêm vô trùng có thể được điều chế bằng cách kết hợp các chế phẩm với lượng cần thiết trong dung môi thích hợp với một hoặc hỗn hợp các thành phần được liệt kê ở trên, theo yêu cầu, sau đó là khử trùng bằng lọc. Nói chung, hệ phân tán được điều chế bằng cách kết hợp hoạt chất vào tá dược lỏng vô trùng có chứa môi trường phân tán bazơ và các thành phần cần thiết khác từ các thành phần được liệt kê ở trên. Trong trường hợp bột vô trùng để bào chế dung dịch tiêm vô trùng, các phương pháp bào chế được ưu tiên là sấy chân không và đông khô để tạo ra chứa hoạt chất cùng với thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ từ dung dịch đã được lọc vô trùng trước đó. Tính lưu động thích hợp của dung dịch có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng lớp phủ như lexithin, bằng cách duy trì kích thước hạt cần thiết trong trường hợp phân tán và sử dụng chất hoạt động bề mặt. Sự hấp thụ kéo dài của các chế phẩm tiêm được có thể đạt được bằng cách đưa vào chế phẩm chất làm chậm quá trình hấp thụ, ví dụ, muối monostearat và gelatin, và/hoặc bằng cách sử dụng các lớp phủ giải phóng đã được cải biến (ví dụ, lớp phủ giải phóng chậm).

Công dụng trị liệu của các liệu pháp điều trị và các chế phẩm kết hợp theo sáng chế

Theo một khía cạnh, các liệu pháp điều trị là các chế phẩm kết hợp theo sáng chế được sử dụng để tăng cường hoặc kích hoạt hệ thống miễn dịch ở bệnh nhân (ví dụ, con người) cần điều trị. Theo một số phương án, bệnh nhân này bị ức chế khả năng miễn dịch. Theo một số phương án, một bác sĩ có thể thúc đẩy hoạt tính chống ung thư của hệ miễn dịch của chính bệnh nhân bằng cách sử dụng liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế, riêng lẻ hoặc kết hợp với các tác nhân trị liệu khác (tuần tự hoặc đồng thời). Liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp này điều biến hoạt tính của PD-1, TIM-3, và/hoặc LAG-3 trong các tế bào miễn dịch, dẫn đến tăng cường khả năng miễn dịch chống ung thư. Theo các phương án nhất định, các liệu pháp điều trị và các chế phẩm kết hợp theo sáng chế được sử dụng để điều trị ung thư, ví dụ, ung thư có nguồn gốc từ các mô như da, phổi, ruột, đại tràng, buồng trứng, não, tuyến tiền liệt, thận, mô mềm, hệ thống tạo máu, đầu và cổ, gan, bàng quang, vú, dạ dày, tử cung và tuyến tụy, và bất kỳ bệnh ung thư hoặc các tình trạng nào khác phụ thuộc vào hoạt tính của PD-1, TIM-3, và/hoặc LAG-3 và/hoặc trong đó bệnh nhân biểu hiện hoặc biểu hiện quá mức một phối tử của protein bất kỳ trong số các protein này.

Theo một số phương án, ung thư được điều trị bằng các liệu pháp điều trị và các chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể bao gồm, ví dụ, u ác tính (ví dụ, u ác tính tiến triển hoặc di căn), ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư tế bào vảy ở đầu và cổ, cung thư biểu mô tế bào thận, ung thư hạch Hodgkin, ung thư hạch không Hodgkin, u nguyên bào thần kinh đệm, u thần kinh đệm, ung thư phổi tế bào vảy, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư bàng quang, ung thư đường tiết niệu trên, ung thư thực quản, ung thư chỗ nối dạ dày thực quản, ung thư dạ dày, ung thư gan, ung thư ruột kết, ung thư biểu mô đại trực tràng, đau tủy, sarcoma, bệnh bạch cầu dòng tuỷ cấp tính, bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính, hội chứng rối loạn sinh tuỷ, ung thư vòm họng, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, ung thư hạch bạch

huyết nhỏ, ung thư buồng trứng, ung thư đường tiêu hoá, ung thư phúc mạc nguyên phát, ung thư ống dẫn trứng, ung thư tiết niệu, bệnh bạch cầu/ung thư hạch tế bào T liên quan đến HTLV, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư bộ phận sinh dục tiết niệu, u màng não, ung thử vỏ thượng thận, u thần kinh đệm, u xơ, ung thư thận, ung thư vú, ung thư tuyến tụy, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tế bào đáy da, ung thư ruột thừa, ung thư đường mật, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tế bào Merkel tiến triển, ung thư hạch tế bào B lớn lan toả, ung thư hạch có nang, u trung biểu mô, u thần kinh nội tiết, ung thư tiết niệu, ung thư xương, ung thư lồng ngực, ung thư đường hô hấp, ung thư biểu mô nang tuyến, ung thư cổ tử cung, u bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, ung thư khoang miệng, ung thư biểu mô tế bào vảy ở da, ung thư tuyến giáp, sarcoma Kaposi, ung thư hậu môn, ung thư túi mật, ung thư tuyến ức, ung thư tử cung và khối u rắn. Ung thư có thể, ví dụ, ở giai đoạn sớm, giai đoạn trung gian, giai đoạn tiến triển hoặc di căn.

Theo các phương án cụ thể, các bệnh ung thư được điều trị bằng các liệu pháp điều trị và các chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể bao gồm, ví dụ, khối u ác tính (ví dụ, khối u ác tính tiến triển, hoặc khối u ác tính không thể cắt bỏ hoặc di căn), ung thư phổi không phải tế bào nhỏ), ung thư biểu mô phổi, ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ, u nguyên bào thần kinh đệm (ví dụ, u nguyên bào thần kinh đệm tái phát), ung thư biểu mô tế bào thần kinh đệm, ung thư biểu mô tế bào Merkel, u xơ cơ, ung thư buồng trứng, ung thư bàng quang, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư đại trực tràng, ung thư hạch Hodgkin, ung thư hạch không Hodgkin, bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính), khối u ác tính về huyết học, khối u rắn (ví dụ, khối u rắn tiến triển hoặc di căn), khối u cao MSI, khối u ác tính liên quan đến HPV và HIV, và các khối u có đột biến BRAC1 và BRAC2.

Theo một số phương án nhất định, các dược phẩm theo sáng chế được dùng để điều trị rối loạn qua trung gian miễn dịch như bệnh vẩy nến, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, MLS (bệnh xơ cứng), bệnh Crohn, bệnh đái tháo đường và/hoặc viêm loét đại tràng.

Theo một số phương án, liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp này được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm trùng do virut và/hoặc ký sinh trùng, ví dụ, trong đó mầm bệnh ức chế phản ứng miễn dịch của vật chủ. Ví dụ, mầm bệnh có thể là, ví dụ như HIV, viêm gan (A, B hoặc C), virut u nhú ở người (HPV), virut viêm màng não tế bào lympho (LCMV), adenovirus, flavivirus, echovirus, rhovirus, coxsackie virut, cornovirus, virut hợp bào hô hấp, virut quai bị, rotavirus, virut sởi, virut rubella, parvovirus, virut vaccinia, virut gây bệnh lympho tế bào T ở người (HTLV), cytomegalovirus ở người (HCMV), virut sốt xuất huyết, virut u mềm, virut bại liệt, virut bệnh dại, virut John Cunningham (JC), virut viêm não arbovirus, virut gây suy giảm miễn dịch ở khỉ (SIV), cúm, herpes, *Giardia*, sốt rét, *Leishmania, Staphylococcus aureus* hoặc *Pseudomonas aeruginosa*.

Theo một số phương án, các liệu pháp điều trị và các chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân đang hoặc có nguy cơ bị suy giảm miễn dịch (ví dụ, do hóa trị liệu hoặc xạ trị).

Theo một số phương án, các liệu pháp điều trị và các chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được sử dụng để kích hoạt ex vivo và mở rộng các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên.

Theo một số phương án, bệnh nhân có thể đã được điều trị trước đây với một tình trạng được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức hoặc hoạt tính quá mức của PD-1, TIM-3 và/hoặc LAG-3 hoặc của phối tử bất kỳ trong số các phối tử của chúng (ví dụ, ung thư hoặc rối loạn miễn dịch). Ví dụ, bệnh nhân có thể đã được điều trị bằng một hoặc nhiều loại thuốc hướng đích PD-1, TIM-3 và/hoặc LAG-3 và có thể đã mắc phải tình trạng kháng thuốc đối với (các) loại thuốc nêu trên.

"Điều trị", "việc điều trị" and "sự điều trị" đề cập đến phương pháp làm giảm bớt hoặc loại bỏ rối loạn sinh học và/hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng kèm theo của nó. Như được sử dụng ở đây, "làm giảm bớt" bệnh, rối loạn hoặc tình trạng có nghĩa là làm giảm mức độ nghiêm trọng và/hoặc tần suất xuất hiện của các triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng đó. Ngoài ra, thuật ngữ

"sự điều trị" ở đây bao gồm thuật ngữ điều trị chữa bệnh, giảm nhẹ và điều trị dự phòng.

"Lượng có hiệu quả điều trị" đề cập đến lượng tác nhân điều trị được sử dụng sẽ làm giảm tới một mức độ nào đó một hoặc nhiều triệu chứng của chứng rối loạn đang được điều trị. Ví dụ, lượng có hiệu quả điều trị của tác nhân điều trị chống ung thư có thể làm khối u co lại, tăng khả năng sống sót, loại bỏ tế bào ung thư, giảm sự tiến triển của bệnh, đảo ngược tình trạng di căn hoặc các kết quả lâm sàng khác mà các chuyên gia chăm sóc sức khỏe mong muốn.

Theo một số phương án, các kháng thể, các phần liên kết kháng nguyên, hoặc các phân tử liên kết đa đặc hiệu trong liệu pháp điều trị kết hợp theo sáng chế được sử dụng trong một chế phẩm duy nhất. Theo các phương án khác, các kháng thể, các phần liên kết kháng nguyên hoặc các phân tử liên kết đa đặc hiệu được sử dụng trong nhiều hơn một chế phẩm. Ví dụ, liệu pháp điều trị kết hợp bao gồm kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng LAG-3 có thể bao gồm việc sử dụng chế phẩm duy nhất bao gồm cả ba kháng thể, chế phẩm bao gồm hai trong số các kháng thể và chế phẩm bao gồm một trong số các kháng thể hoặc chế phẩm riêng biệt cho mỗi kháng thể. Trong trường hợp có nhiều hơn một chế phẩm, các chế phẩm có thể được sử dụng đồng thời, tuần tự, riêng biệt hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Các liệu pháp điều trị và các chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều loại thuốc hoặc kháng thể khác (hoặc dưới dạng kết hợp bất kỳ của chúng). Do đó, các dược phẩm, phương pháp và cách sử dụng theo sáng chế cũng bao gồm các phương án kết hợp (dùng đồng thời) với các hoạt chất khác, như được mô tả chi tiết dưới đây.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "việc dùng đồng thời", "được dùng đồng thời" và ""kết hợp với", đề cập đến các liệu pháp điều trị hoặc các chế phẩm kết hợp theo sáng chế với một hoặc nhiều tác nhân điều trị khác, có nghĩa là, và thực sự đề cập đến và bao gồm những điều sau đây:

- sử dụng đồng thời liệu pháp kết hợp đó (hoặc một thành phần của nó) hoặc chế phẩm và (các) tác nhân điều trị cho bệnh nhân cần điều trị, khi các thành

phần đó được bào chế cùng nhau thành một dạng liều duy nhất giải phóng các thành phần nêu trên gần như cùng lúc vào bệnh nhân này,

- sử dụng gần như đồng thời liệu pháp kết hợp đó (hoặc một thành phần của nó) hoặc chế phẩm và (các) tác nhân điều trị cho bệnh nhân cần điều trị, khi các thành phần đó được bào chế riêng biệt với nhau thành các dạng liều riêng biệt được bệnh nhân đó sử dụng gần như cùng lúc,

- sử dụng tuần tự liệu pháp kết hợp đó (hoặc một thành phần của nó) hoặc chế phẩm và (các) tác nhân điều trị cho bệnh nhân cần điều trị, khi các thành phần đó được bào chế riêng biệt thành các dạng liều riêng biệt được bệnh nhân này sử dụng vào những thời điểm liên tiếp với khoảng thời gian đáng kể giữa mỗi lần sử dụng, trong đó các thành phần này được giải phóng vào những thời điểm khác nhau đáng kể đối với bệnh nhân này; và

- sử dụng tuần tự liệu pháp kết hợp đó (hoặc một thành phần của nó) hoặc chế phẩm và (các) tác nhân điều trị cho bệnh nhân cần điều trị, khi các thành phần đó được bào chế cùng nhau thành một dạng liều duy nhất giải phóng các thành phần nêu trên một cách có kiểm soát, sau đó chúng được giải phóng, phóng thích đồng thời, liên tiếp và/hoặc chồng lấp vào cùng một thời điểm và/hoặc các thời điểm khác nhau cho bệnh nhân này, trong đó mỗi bộ phận có thể được sử dụng theo cùng một đường hoặc theo đường khác.

Các liệu pháp điều trị và các chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được sử dụng mà không cần các phương pháp điều trị bổ sung, nghĩa là, dưới dạng liệu pháp độc lập (nghĩa là, đơn trị liệu). Ngoài ra, việc điều trị bằng liệu pháp hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể bao gồm ít nhất một phương pháp điều trị bổ sung, ví dụ như, tác nhân kích thích miễn dịch khác, tác nhân chống ung thư, tác nhân chống virut, hoặc vacxin (ví dụ, vacxin ung thư). Theo một số phương án, liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp có thể được dùng đồng thời hoặc được bào chế với dược phẩm/thuốc khác để điều trị ung thư. Phương pháp điều trị bổ sung có thể bao gồm, ví dụ, tác nhân hoá trị liệu, tác nhân chống ung thư hoặc tác nhân chống tạo mạch, kháng thể chống ung thư khác, và/hoặc liệu pháp xạ trị.

Bằng cách kết hợp các liệu pháp điều trị và các chế phẩm kết hợp theo sáng chế với các tác nhân được biết là gây ra sự biệt hóa cuối cùng của các tế bào ung thư, thì hiệu quả có thể được cải thiện hơn nữa. Các hợp chất như vậy có thể, ví dụ, được chọn từ nhóm bao gồm axit retinoic, axit trans-retinoic, axit cis-retinoic, phenylbutyrat, yếu tố sinh trưởng thần kinh, dimetyl sulfoxit, vitamin D3 dạng hoạt động, thụ thể gamma được kích hoạt bởi chất tăng sinh peroxisom, 12-O-tetradecanoylphorbol 13-axetat, hexamylen-bis-axetamit, yếu tố sinh trưởng biến đổi-beta, axit butyric, AMP vòng và vesnarinon. Theo một số phương án, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm axit retinoic, phenylbutyrat, axit all-trans-retinoic và vitamin D dạng hoạt động.

Các dược phẩm bao gồm liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế và ít nhất một tác nhân khác (ví dụ, một tác hóa trị liệu, tác nhân chống ung thư hoặc tác nhân chống tạo mạch) có thể được sử dụng như một phương pháp điều trị kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc liên tiếp trong liệu pháp điều trị ung thư. Các tác nhân khác có thể là tác nhân bất kỳ thích hợp để điều trị các bệnh ung thư cụ thể đang được đề cập, ví dụ, tác nhân được chọn từ nhóm bao gồm các tác nhân alkyl hóa, ví dụ như, các dẫn xuất platin như cisplatin, cacboplatin và/hoặc oxaliplatin; alkoid thực vật, ví dụ, paclitaxel, doxetaxel và/hoặc irinotecan; kháng sinh chống ung thư, ví dụ, doxorubixin (adriamyxin), daunorubixin, epirubixin, idarubixin mitoxantron, dactinomyxin, bleomyxin, actinomyxin, luteomyxin, và/hoặc mitomyxin; chất ức chế topoisomeraza như topotecan; và/hoặc các chất chống chuyển hoá, ví dụ, florouraxil và/hoặc các floropyrimidin khác. Theo một số phương án, tác nhân khác là dacacbazin hoặc gemxitabin.

Liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với các liệu pháp chống ung thư khác như vacxin, xytokin, chất ức chế enzym, hợp chất kích thích miễn dịch, và liệu pháp điều trị tế bào T. Trong trường hợp vacxin, nó có thể, ví dụ, là vacxin protein, peptit hoặc ADN có chứa một hoặc nhiều kháng nguyên liên quan đến ung thư đang được điều trị hoặc vacxin bao gồm các tế bào tua cùng với kháng nguyên. Các xytokin thích hợp bao

gồm, ví dụ, IL-2, IFN-gamma và GM-CSF. Một ví dụ về loại chất ức chế enzym có hoạt tính chống ung thư là chất ức chế indoleamin-2,3-dioxygenaza (IDO), ví dụ 1-metyl-D-tryptophan (1-D-MT). Liệu pháp tế bào T nhận nuôi đề cập đến các kỹ thuật trị liệu miễn dịch khác nhau liên quan đến việc mở rộng hoặc chế tạo tế bào T của chính bệnh nhân để nhận biết và tấn công các khối u của họ.

Người ta cũng dự tính rằng liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được sử dụng trong liệu pháp hỗ trợ liên quan đến chất ức chế tyrosin kinaza. Đây là các phân tử có trọng lượng phân tử thấp, tổng hợp, chủ yếu có nguồn gốc từ quinazolin, tương tác với miền tyrosin kinaza nội bào của các thụ thể và ức chế quá trình phosphoryl hóa thụ thể do phối tử gây ra bằng cách cạnh tranh vị trí liên kết Mg-ATP nội bào.

Theo một số phương án, liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp có thể được sử dụng kết hợp với một loại dược phẩm/thuốc khác làm trung gian kích hoạt hệ thống miễn dịch, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tác nhân điều biến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của A2AR, BTLA, B7-H3, B7-H4, CTLA-4, CD27, CD28, CD39, CD40, CD47, CD55, CD73, CD122, CD137, CD160, CGEN-15049, LY108, CHK1, CHK2, CTLA-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1 và/hoặc CEACAM-5), GAL 9, GITR, HVEM, ICOS, IDO, KIR, LAIR1, NKG2A, OX40, PD-L1/PD-L2, LILRB2,CMTM6, TIGIT, TGFR-beta, TNFR VISTA và/hoặc 2B4. Theo các phương án nhất định, tác nhân này là kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó liên kết với một trong số các phân nêu trên. Theo các phương án cụ thể, kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, chế phẩm hoặc phân tử liên kết đặc hiệu kép theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế CTLA-4 (ví dụ, kháng thể kháng CTLA-4 như tremelimumab hoặc ipilimumab). Theo một phương án, kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, chế phẩm hoặc phân tử liên kết đặc hiệu kép theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với ipilimumab. Người ta cũng dự tính rằng liệu pháp điều trị hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với xytokin (ví dụ: IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 hoặc IL-21), chất ức chế EGFR, chất ức chế VEGF, v.v.

Theo các khía cạnh nhất định, các liệu pháp điều trị và các chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế khác của con đường PD-1, TIM -3 hoặc LAG-3, mà có thể hướng đích PD-1, TIM -3, LAG-3, hoặc một hoặc nhiều phối tử của đích bất kỳ trong số các đích này. Ví dụ về các chất ức chế như vậy bao gồm:

- các kháng thể kháng PD-1 và các kháng thể khác hướng đích các phối tử PD-1 và/hoặc các đồng thụ thể như PD-L1 hoặc PD-L2 (ví dụ: pembrolizumab và/hoặc nivolumab);

- các kháng thể kháng TIM-3 và các kháng thể khác hướng đích các phối tử TIM-3 và/hoặc các đồng thụ thể như galectin-9, HMGB-1, lipit phosphatidylserin, CEACAM1, LILRA1-6 hoặc LILRB1-5 (ví dụ, MGB45, TSR-022 và/hoặc LY3321367); và

- các kháng thể kháng LAG-3 và các kháng thể khác hướng đích các phối tử LAG-3 và/hoặc các đồng thụ thể như MHCII, Galectin-3, và LSECtin (ví dụ, BMS-986016, GSK2831781, REGN3767, BAP050 hoặc BAP050-chi, hoặc LAG525).

Cần hiểu rằng các liệu pháp điều trị và các chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể được sử dụng trong phương pháp điều trị như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng trong điều trị như được mô tả ở đây và/hoặc có thể được sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị như được mô tả ở đây. Sáng chế cũng cung cấp các bộ kit và các dược phẩm bao gồm các liệu pháp điều trị hoặc các chế phẩm kết hợp theo sáng chế như được mô tả ở đây.

Liều lượng và đường dùng

Các liệu pháp điều trị và các chế phẩm kết hợp theo sáng chế sẽ được sử dụng với lượng có hiệu quả để điều trị tình trạng đang được đề cập, nghĩa là, ở các liều lượng và trong khoảng thời gian cần thiết để đạt được kết quả mong muốn. Lượng có hiệu quả điều trị có thể thay đổi tùy theo các yếu tố như tình trạng cụ thể đang được điều trị, tuổi, giới tính và cân nặng của bệnh nhân, và liệu các kháng

thể này đang được sử dụng dưới dạng điều trị độc lập hay kết hợp với một hoặc nhiều phương pháp điều trị chống ung thư bổ sung.

Phác đồ liều lượng có thể được điều chỉnh để mang lại phản ứng mong muốn tối ưu. Ví dụ, có thể sử dụng một liều tiêm nhanh, chia nhiều liều theo thời gian hoặc có thể tăng hoặc giảm liều theo tỷ lệ tuỳ theo tình huống điều trị cấp thiết. Điều đặc biệt thuận lợi là bào chế các chế phẩm dùng qua đường tiêm ở dạng đơn vị liều lượng để dễ sử dụng và tính đồng nhất của liều lượng. Dạng đơn vị liều, như được sử dụng ở đây, đề cập đến các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp như liều lượng đơn nhất cho bệnh nhân/đối tượng được điều trị; mỗi đơn vị chứa lượng hoạt chất xác định trước được tính toán để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn khi kết hợp với chất mang dược dụng cần thiết. Thông số kỹ thuật cho các dạng đơn vị liều lượng theo sáng chế thường được quy định bởi và phụ thuộc trực tiếp vào (a) các đặc tính duy nhất của tác nhân hóa trị liệu và hiệu quả điều trị hoặc phòng bệnh cụ thể cần đạt được, và (b) những hạn chế vốn có trong lĩnh vực bào chế hợp chất hoạt tính này để điều trị chứng mẫn cảm ở cá nhân.

Do đó, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá cao, dựa trên sự bộc lộ được cung cấp ở đây, rằng liều lượng và chế độ dùng thuốc được điều chỉnh theo các phương pháp được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực trị liệu này. Đó là, liều tối đa có thể dung nạp được có thể được xác định dê dàng và lượng hiệu quả mang lại lợi ích điều trị có thể phát hiện được cho bệnh nhân cũng có thể được xác định, cũng như các yêu cầu tạm thời về việc sử dụng từng tác nhân để mang lại lợi ích điều trị có thể phát hiện được cho bệnh nhân. Theo đó, trong khi các phác đồ liều lượng và phác đồ dùng nhất định được minh họa ở đây, các ví dụ này không hề giới hạn phác đồ liều lượng và phác đồ dùng có thể được cung cấp cho bệnh nhân khi thực hành sáng chế.

Cần lưu ý rằng giá trị liều lượng có thể thay đổi tuỳ theo loại và mức độ nghiêm trọng của tình trạng cần giảm bớt, và có thể bao gồm một hoặc nhiều liều. Cần phải hiểu rõ hơn rằng đối với bất kỳ đối tượng cụ thể nào, các phác đồ liệu lượng cụ thể cần được điều chỉnh theo thời gian tuỳ theo nhu cầu cá nhân và đánh giá chuyên môn của người sử dụng hoặc giám sát việc sử dụng các chế phẩm, và

phạm vi liều lượng nêu ở đây chỉ là ví dụ và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi hoặc thực hành của liệu pháp điều trị kết hợp được thể hiện. Hơn nữa, phác đồ dùng thuốc với các liệu pháp và chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể dựa trên nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm loại bệnh, tuổi, cân nặng, giới tính, tình trạng bệnh lý của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của tình trạng này, đường dùng, và kháng thể cụ thể được sử dụng. Do đó, chế độ liều lượng có thể khác nhau, nhưng có thể được xác định thường xuyên bằng các phương pháp tiêu chuẩn. Ví dụ, liều có thể được điều chỉnh dựa trên các thông số dược động học hoặc dược lực học, có thể bao gồm các tác dụng lâm sàng như tác dụng độc hại và/hoặc giá trị xét nghiệm. Do đó, sáng chế bao gồm việc tăng liều trong nội bộ bệnh nhân được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc xác định liều lượng và phác đồ thích hợp đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật có liên quan và sẽ được hiểu là do chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này thực hiện khi cung cấp các hướng dẫn được bộc lộ ở đây.

Người ta dự tính rằng liều kháng thể thích hợp trong liệu pháp hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế sẽ nằm trong khoảng 0,1-100 mg/kg, chẳng hạn như khoảng 0,5-50 mg/kg, ví dụ, khoảng 1-20 mg/kg. Ví dụ, kháng thể này có thể được sử dụng với liều lượng ít nhất là 0,25 mg/kg, ví dụ, ít nhất 0,5 mg/kg, chẳng hạn như ít nhất 1 mg/kg, ví dụ, ít nhất 1,5 mg/kg, chẳng hạn như ít nhất 2 mg/kg, ví dụ, ít nhất 3 mg/kg, chẳng hạn như ít nhất 4 mg/kg, ví dụ, ít nhất 5 mg/kg; và ví dụ: tối đa là 50 mg/kg, chẳng hạn như tối đa 30 mg/kg, ví dụ, tối đa 20 mg/kg, chẳng hạn như tối đa 15 mg/kg. Việc sử dụng thuốc thường sẽ được lặp lại ở các khoảng thời gian thích hợp, ví dụ, mỗi tuần một lần, hai tuần một lần, ba tuần một lần, hoặc bốn tuần một lần, và trong khoảng thời gian mà bác sĩ chịu trách nhiệm cho là phù hợp, người có thể tùy ý tăng hoặc giảm liều lượng khi cần thiết.

Lượng có hiệu quả để điều trị khối u có thể được đo bằng khả năng ổn định sự tiến triển của bệnh và/hoặc cải thiện các triệu chứng ở bệnh nhân, và tốt hơn là làm đảo ngược sự tiến triển của bệnh, ví dụ, bằng cách giảm kích thước khối u. Khả năng của liệu pháp điều trị kết hợp theo sáng chế để ức chế ung thư có thể được đánh giá bằng các thử nghiệm in vitro, ví dụ như được mô tả trong phần Ví

dụ thực hiện sáng chế, cũng như trên các mô hình động vật thích hợp có khả năng dự đoán hiệu quả đối với các khối u ở người (xem, phần Ví dụ thực hiện sáng chế). Các phác đồ liều lượng thích hợp sẽ được chọn để mang lại đáp ứng điều trị tối ưu trong từng tình huống cụ thể, ví dụ, dùng dưới dạng một liều duy nhất hoặc truyền liên tục, và có thể điều chỉnh liều lượng theo chỉ định của từng trường hợp khẩn cấp.

Các chế phẩm và bộ kit

Sáng chế cũng cung cấp các chế phẩm bao gồm kháng thể kháng PD-1 cạnh tranh để liên kết với PD-1 ở người với, hoặc liên kết với cùng một epitope của PD-1 ở người như, kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm 12819.15384, 12748.15381, 12748.16124, 12865.15377, 12892.15378, 12796.15376, 12777.15382, 12760.15375 và 13112.15380; và kháng thể kháng TIM-3 hoặc kháng thể kháng LAG-3.

Theo một số phương án, dược phẩm này bao gồm:

- ít nhất một kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây và ít nhất một kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây;

- ít nhất một kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây và ít nhất một kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây;

- ít nhất một kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên cuả nó như được mô tả ở đây và ít nhất một kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây; hoặc

- ít nhất một kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây, ít nhất một kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây, và ít nhất một kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây;

cũng như các phương pháp sản xuất các dược phẩm nêu trên.

Sáng chế cũng cung cấp các bộ kit có chứa kháng thể kháng PD-1 cạnh tranh để liên kết với PD-1 ở người với, hoặc liên kết với cùng một epitope của PD-1 ở người như, kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm 12819.15384, 12748.15381, 12748.16124, 12865.15377, 12892.15378, 12796.15376, 12777.15382, 12760.15375 và 13112.15380; và kháng thể kháng TIM-3 hoặc kháng thể kháng LAG-3.

Theo một số phương án, bộ kit này bao gồm:

- ít nhất một kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây và ít nhất một kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây;

- ít nhất một kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây và ít nhất một kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây;

- ít nhất một kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây và ít nhất một kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây; hoặc

- ít nhất một kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây, ít nhất một kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây, và ít nhất một kháng thể kháng LAG-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây.

Trừ khi được định nghĩa khác ở đây, các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng liên quan đến sáng chế sẽ có nghĩa thường được hiểu bởi các chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp và vật liệu mẫu được mô tả dưới đây, mặc dù các phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng trong thực tế hoặc thử nghiệm theo sáng chế. Trong trường hợp có xung đột, bản mô tả này, bao gồm cả các định nghĩa, sẽ có hiệu lực.

Nói chung, danh pháp được sử dụng liên quan đến và các kỹ thuật nuôi cấy tế bào và mô, sinh học phân tử, miễn dịch học, vi sinh học, di truyền học, hóa phân tích, hóa hữu cơ tổng hợp, hóa dược và dược phẩm, và hóa học protein và

axit nucleic và lai tạo được mô tả ở đây là những thuật ngữ được biến đến rộng rãi và thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phản ứng enzym và các kỹ thuật tinh chế được thực hiện theo các thông số kỹ thuật của nhà sản xuất, như thường được thực hiện trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc như được mô tả ở đây.

Hơn nữa, trừ khi ngữ cảnh có yêu cầu khác, thuật ngữ số ít sẽ bao gồm số nhiều và thuật ngữ số nhiều sẽ bao gồm số ít. Trong suốt bản mô tả và các phương án này, các từ "có" và "bao gồm" hoặc các biến thể như "có", "có", "bao gồm", hoặc "bao gồm" sẽ được hiểu là bao gồm một số nguyên hoặc nhóm các số nguyên đã nêu nhưng không loại trừ bất kỳ số nguyên hoặc nhóm số nguyên nào khác.

Tất cả các ấn phẩm và tài liệu tham khảo khác được đề cập ở đây được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn. Mặc dù một số tài liệu được trích dẫn ở đây, nhưng trích dẫn này không phải là một sự thừa nhận rằng bất kỳ tài liệu nào trong số này tạo thành một phần kiến thức chung về lĩnh vực kỹ thuật này.

Để có thể hiểu rõ hơn về sáng chế này, các ví dụ sau đây được đưa ra. Những ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không được hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế dưới bất kỳ hình thức nào.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Hoạt tính in vitro được tăng cường của việc hướng đích PD-1/TIM-3 kết hợp trong xét nghiệm MLR một chiều

Ví dụ này chứng minh rằng việc hướng đích kết hợp PD-1 và TIM-3 bằng cách sử dụng kháng thể kháng PD-1 12819 và kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 giúp tăng cường tiết IFN-γ trong xét nghiệm phản ứng tế bào lympho hỗn hợp (MLR) một chiều.

Trong xét nghiệm MLR một chiều, các tế bào tua (DC) và tế bào T CD4+ được phân lập từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau được nuôi cấy cùng nhau để tạo ra phản ứng đặc hiệu kháng nguyên đồng loại dẫn đến sản xuất xytokin và kích hoạt/tăng sinh tế bào T. Các tế bào tua (DC) được biệt hoá với các bạch cầu đơn nhân CD14+ sau 6 ngày nuôi cấy với 20 ng/ml yếu tố kích thích khuẩn lạc

bạch cầu hạt-đại thực bào (GM-CSF) và 20 ng/ml interleukin-4 (IL-4) và trộn trong theo tỷ lệ 1:10 với các tế bào T CD4+ được phân lập từ các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) từ nguyên liệu người cho khoẻ mạnh. Các kháng thể hoặc hỗn hợp kháng thể được chỉ định đã được bổ sung vào tổng nồng độ cuối cùng là 10 µg/m L. Hỗn hợp kháng thể chứa các kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3 theo tỷ lệ 1:1. Sau 5 ngày nuôi cấy, dịch nổi tế bào được thu hoạch và nồng độ IFN-γ được xác định bằng cách sử dụng xét nghiệm xytokin phát quang điện hoá Meso Scale. Thử nghiệm t không ghép đôi của học sinh đã được sử dụng để phân tích thống kê và hiệu chỉnh Bonferroni được sử dụng để điều chỉnh cho nhiều so sánh. Giá trị p đã hiệu chỉnh < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

Hình 1 cho thấy tác dụng của kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3 đối với sự tiết IFN-γ trong xét nghiệm MLR một chiều ở ba cặp người cho độc lập. Cả kháng thể kháng PD-1 (12819) và kháng TIM-3 (15086) đều có chức năng trong xét nghiệm MLR một chiều và làm tăng tiết IFN-γ ở cả ba cặp người cho. Hơn nữa, sự kết hợp của kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3 cho thấy hoạt tính được tăng cường bằng cách tạo ra sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê đối với IFN-γ so với các kháng thể riêng lẻ.

Ví dụ 2: Hoạt tính in vitro được tăng cường của việc hướng đích PD-1/TIM-3 kết hợp trong xét nghiệm MLR hai chiều

Ví dụ này chứng minh rằng việc hướng đích kết hợp PD-1 và TIM-3 bằng cách sử dụng kháng thể kháng PD-1 12819 và kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 giúp tăng cường sự tiết IFN-γ trong xét nghiệm MLR hai chiều.

Trong xét nghiệm MLR hai chiều, các PBMC từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau được nuôi cấy cùng nhau để tạo ra phản ứng đặc hiệu kháng nguyên đồng loại dẫn đến sản xuất xytokin và kích hoạt/tăng sinh tế bào T. Các PBMC từ hai người cho khác nhau được trộn theo tỷ lệ 1:1. Các kháng thể đã được thử nghiệm ở tổng nồng độ kháng thể cuối cùng là 10 µg/mL. Sau 5 ngày nuôi cấy, dịch nổi tế bào được thu hoạch và nồng độ IFN-γ được xác định bằng cách sử dụng xét nghiệm xytokin phát quang điện hoá Meso Scale. Thử nghiệm t không ghép đôi của học sinh đã được sử dụng để phân tích thống kê và hiệu chỉnh

Bonferroni được sử dụng để điều chỉnh cho nhiều so sánh. Giá trị p đã hiệu chỉnh < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

Hình 2 cho thấy tác dụng của các kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3 đối với sự tiết IFN-γ trong xét nghiệm MLR hai chiều ở ba cặp người cho độc lập. Cả kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3 đều làm tăng tiết IFN-γ trong xét nghiệm MLR hai chiều. Ngoài ra, sự kết hợp của kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3 cho thấy hoạt tính được tăng cường bằng cách tạo ra sự tăng tiết IFN-γ so với các kháng thể riêng lẻ.

Ví dụ 3: Kháng thể kháng TIM-3 gây ra sự tăng sinh tế bào T in vitro trong xét nghiệm MLR một chiều

Khả năng của kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 gây ra sự tăng sinh tế bào T đã được nghiên cứu trong xét nghiệm MLR một chiều. Kháng thể kháng TIM-3, kháng thể đối chứng kháng PD-1 (12819) hoặc kháng thể IgG2 đối chứng âm tính đã được thêm vào nồng độ cuối cùng là 25 µg/mL và được ủ trong 5 ngày trước khi thêm 1 µCi/giếng 3H-thymidin trong 18 giờ nữa. Các tế bào được thu hoạch, và sự kết hợp 3H-thymidin được xác định bằng phương pháp đếm nhấp nháy chất lỏng (MicroBeta2).

Như được thể hiện trong hình 3, kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 gây ra sự tăng sinh của cả tế bào T CD4+ và CD8+ ở mức độ tương tự như kháng thể đối chứng dương tính kháng PD-1 (Bảng A). Việc bổ sung kháng thể kháng CD3 hoà tan đã tăng cường sự tăng sinh gây ra bởi kháng thể kháng TIM-3 (Bảng B).

Ví dụ 4: Kháng thể kháng TIM-3 gây ra sự tiết IL-12p40 từ các tế bào tua

Các tế bào tua có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân được tạo ra từ nguyên cho khỏe mạnh như được mô tả trước đây trong Ví dụ 1. Các tế bào tua này được ủ trong 5 ngày với 10 µg/mL kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 hoặc kháng thể IgG2 đối chứng âm tính, hoặc không cần xử lý, và nồng độ IL-12p40 trong dịch nổi tế bào được xác định bằng cách sử dụng xét nghiệm xytokin ELISA tiêu chuẩn.

Như được thể hiện trong Hình 4, việc thắt TIM-3 bằng kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 dẫn đến sự gia tăng tiết IL-12p40 từ các tế bào tua.

Ví dụ 5: Kháng thể kháng TIM-3 gây ra biểu hiện các dấu hiệu kích hoạt trong các tế bào tua

Để nghiên cứu sâu hơn về vai trò chức năng của việc hướng đích TIM-3, mức độ biểu hiện của các dấu hiệu kích hoạt được chọn trên các tế bào tua có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân đã được xác định sau khi xử lý bằng kháng thể kháng TIM-3 15086.17145.

Các tế bào tua được xử lý bằng kháng thể kháng TIM-3 với nồng độ 25 µg/mL trong 24 giờ và biểu hiện gen của các phân tử đồng kích thích được xác định bằng cách sử dụng NanoString Technologies. Mức độ biểu hiện gen đã được chuẩn hóa thành 30 gen quản gia với biểu hiện đồng nhất. Dữ liệu cho các gen liên quan được chọn được trình bày dưới dạng thay đổi lần so với các tế bào đối chứng không được xử lý.

Phân tích biểu hiện gen cho thấy sự điều hòa tăng của một số dấu hiệu kích hoạt và các phân tử đồng kích thích bao gồm MHC-II (HLA-DQB1 và HLA-DQA1), CD80 và CD86 (Hình 5, Bảng A). Sự biểu hiện bề mặt tế bào của CD80 và CD86 tăng lên khi xử lý bằng kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 đã được xác nhận bằng cách sử dụng phân tích FACS (Hình 5, Bảng B). Các lớp phủ đồ thị được thể hiện là đại diện cho các tế bào tua CD11c+ và các số liền kề với đồ thị biểu thị các giá trị MFI.

Ví dụ 6: Hiệu quả *in vivo* của kháng thể kháng TIM-3 15086 đối với sự sinh trưởng khối u PDX ở phổi người

Ví dụ này cho thấy hiệu quả *in vivo* của kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 trên mô hình khối u ghép dị loài có nguồn gốc từ phổi bệnh nhân (PDX) ở chuột NSG-SGM3 được làm cho giống người $CD34^+$.

Chuột NSG-SGM3 được làm cho giống người bằng cách sử dụng các tế bào $CD34^+$ có nguồn gốc từ máu cuống rốn và được cấy vào bên sườn phải các

mảnh khối u phổi có nguồn gốc từ bệnh nhân (LG1306). Ở kích thước khối u trong khoảng 50-150 mm^3, chuột được chọn ngẫu nhiên và bắt đầu điều trị. Những con chuột được tiêm trong màng bụng tá dược lỏng hoặc kháng thể kháng TIM-3 15086 với liều ban đầu là 10 mg/kg, sau đó là 5 mg/kg 5x Q5D. Các khối u được đo ba lần mỗi tuần bằng thước kẹp ở hai chiều và thể tích khối u bằng mm^3 được tính theo công thức: $(\text{chiều rộng})^2$ x chiều dài x 0,5. Vùng màu xám biểu thị thời gian điều trị. ANOVA hai chiều với thử nghiệm so sánh nhiều lần của Bonferroni đã được áp dụng để so sánh khối lượng khối u tại mỗi thời điểm giữa các nhóm điều trị. Dữ liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình ± SEM, $^{**}p<0,01$.

Điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3 15086 đã dẫn đến sự ức chế đáng kể sự sinh trưởng của khối u trong mô hình PDX phổi người ở chuột NSG-SGM3 được làm cho giống người $CD34^+$ (Hình 6).

Ví dụ 7: Hiệu quả tăng cường của việc hướng đích kết hợp PD-1/LAG-3, PD-1/TIM-3 hoặc PD-1/TIM-3/LAG-3 trong xét nghiệm PBMC + SEB

Ví dụ này mô tả tác dụng tăng cường của việc kết hợp kháng thể kháng PD -1 12819 với kháng thể kháng LAG-3 15532 hoặc kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 trong xét nghiệm PBMC + SEB (*Staphylococcal* Enterotoxin B).

SEB là một siêu kháng nguyên liên kết với các phân tử MHC lớp II và các vùng Vβ đặc hiệu của các thụ thể tế bào T (TCR) và thúc đẩy sự kích thích không đặc hiệu của tế bào T. Điều này dẫn đến việc kích hoạt/tăng sinh tế bào T đa dòng và giải phóng các xytokin, bao gồm IL-2. Các PBMC ở người được phân lập từ lớp vỏ đệm của những người cho khỏe mạnh được gieo vào các đĩa 384 giếng, và không được điều trị hoặc điều trị bằng 10 ng/mL SEB và 10 µg/mL kháng thể đơn lẻ hoặc hỗn hợp kháng thể được chỉ định. Hỗn hợp các kháng thể là các hỗn hợp 1:1 hoặc 1:1:1 của các kháng thể được chỉ định. Sau 48 giờ trong tủ ấm tạo ẩm ở 37°C, dịch nổi tế bào được loại bỏ và phân tích nồng độ IL-2 bằng bộ ELISA IL-2 (Life Technologies). Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình ± SEM. Sự khác biệt đáng kể đã được kiểm tra bằng cách sử dụng thử nghiệm t của học sinh với chỉnh Bonferroni.

Hình 7 cho thấy sự tăng tiết IL-2 sau khi điều trị bằng một kháng thể kháng PD-1, kháng LAG-3 hoặc kháng TIM-3, hỗn hợp của hai trong số ba kháng thể, hoặc hỗn hợp của cả ba kháng thể. Các dữ liệu chứng minh rằng nồng độ IL-2 đã tăng lên khi điều trị đơn lẻ bằng kháng thể kháng PD-1, kháng LAG-3 hoặc kháng TIM-3, trong khi sự tiết IL-2 được tăng hơn nữa khi điều trị bằng các kháng thể kháng PD-1 và kháng LAG-3, hoặc các kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3. Sự kết hợp ba kháng thể kháng PD-1, kháng LAG-3, và kháng TIM-3 làm tăng tiết IL-2 nhiều hơn bất kỳ sự kết hợp hai kháng thể nào.

Ví dụ 8: Hiệu quả tăng cường in vivo của việc kết hợp các kháng thể kháng PD-1 và kháng LAG-3 trong hai mô hình khối u ở chuột đồng sinh

Ví dụ này cho thấy hiệu quả in vivo của việc kết hợp kháng thể kháng PD-1 12819 với kháng thể kháng LAG-3 C9B7W (phản ứng với LAG-3 ở chuột; BioXcell) hoặc kháng thể kháng LAG-3 15011 trong hai mô hình khối u ở chuột đồng sinh.

$0,5x10^6$ tế bào MC38 (ung thư biểu mô đại tràng) hoặc $5x10^6$ tế bào ASB-XIV (ung thư biểu mô phổi) lần lượt được tiêm dưới da vào sườn của chuột cái BALB/cAnNRj (ASB-XIV) hoặc C57BL/6 (MC38) 6-8 tuần tuổi. Các khối u được đo ba lần mỗi tuần bằng thước kẹp ở hai chiều và thể tích khối u bằng mm^3 được tính theo công thức: $(\text{chiều rộng})^2$ x chiều dài x 0,5. Vào ngày thứ 5 (ASB-XIV) hoặc ngày 13 (MC38) sau khi tiêm chủng ở kích thước khối u trung bình 30-50 mm^3, chuột được chia ngẫu nhiên thành bốn nhóm, mỗi nhóm mười con và bắt đầu điều trị. Những con chuột được điều trị ba lần mỗi tuần với tổng số sáu lần điều trị bằng cách tiêm trong màng bụng chất đệm tác dược lỏng, kháng thể kháng PD-1 12819, kháng thể kháng LAG-3 C9B7W, kháng thể kháng LAG-3 15011, hoặc kết hợp kháng thể kháng PD-1 và kháng LAG-3. Các phương pháp điều trị bằng kháng thể được dùng với liều 10 mg/kg/mục tiêu. ANOVA hai chiều với thử nghiệm so sánh nhiều lần của Bonferroni đã được áp dụng để so sánh khối lượng khối u tại mỗi thời điểm giữa các nhóm điều trị. Phân tích thống kê được

thực hiện bằng cách sử dụng GraphPad Prism phiên bản 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

Các khối u đồng sinh MC38 được điều trị bằng kháng thể đơn dòng kháng PD-1 12819 cho thấy khối u sinh trưởng liên tục, mặc dù có động lực sinh trưởng chậm hơn so với các khối u được điều trị bằng tá dược lỏng (Hình 8). Không thấy tác dụng của việc điều trị chỉ bằng kháng thể kháng LAG-3 C9B7W. Sự kết hợp giữa kháng thể kháng PD-1 và kháng thể kháng LAG-3 cho thấy khả năng ức chế sinh trưởng khối u được tăng cường so với điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 và ức chế tăng trưởng khối u đáng kể so với các khối u được điều trị bằng tá dược lỏng ($p < 0,001$) (Hình 8).

Các khối u đồng sinh ASB-XIV được điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 12819 cho thấy khối u sinh trưởng chậm so với các khối u được điều trị bằng tá dược lỏng (Hình 8 và 9). Không thấy tác dụng của việc điều trị chỉ bằng kháng thể kháng LAG-3 C9B7W (Hình 8), trong khi đó kháng thể kháng LAG-3 15011 ức chế đáng kể sự sinh trưởng của khối u so với điều trị bằng tá dược lỏng ($p < 0,05$) (Hình 9). Việc kết hợp kháng thể kháng PD-1 và kháng thể kháng LAG-3 C9B7W đã tăng cường đáng kể hiệu quả chống khối u so với điều trị bằng tá dược lỏng (Hình 8). Hiệu quả ức chế khối u được tăng cường đáng kể cũng được quan sát thấy nhờ sự kết hợp giữa kháng thể kháng PD-1 và kháng thể kháng LAG-3 15011 so với điều trị đơn lẻ bằng kháng thể kháng PD-1 ($p < 0,0001$) hoặc kháng thể kháng LAG-3 ($p < 0,05$) (Hình 9).

Ví dụ 9: Hiệu quả tăng cường in vivo của việc kết hợp các kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3 trong hai mô hình khối u ở chuột đồng sinh

Ví dụ này cho thấy hiệu quả in vivo của việc kết hợp kháng thể kháng PD-1 12819 và kháng thể kháng TIM-3 5D12 (phản ứng với TIM-3 ở chuột; Anderson et al., Science 318: 1141-43 (2007)) trong hai mô hình khối u ở chuột đồng sinh.

$0,2x10^6$ tế bào Sa1N (u xơ cơ) hoặc $5x10^6$ tế bào ASB-XIV (ung thư biểu mô phổi) lần lượt được tiêm dưới da vào sườn chuột cái 6-8 tuần tuổi A/J (Sa1N) và BALB/cAnNRj (ASB-XIV). Các khối u được đo ba lần mỗi tuần bằng thước

kẹp ở hai chiều và thể tích khối u bằng mm^3 được tính theo công thức: (chiều rộng)^2 x chiều dài x 0,5. Với kích thước khối u trung bình 60-110 mm^3, chuột được chọn ngẫu nhiên và bắt đầu điều trị. Những con chuột được điều trị bằng một liều duy nhất (Sa1N), hoặc điều trị ba lần mỗi tuần với tổng cộng sáu lần điều trị (ASB-XIV), bằng cách tiêm tá dược lỏng vào màng bụng, kháng thể kháng PD-1 12819, và/hoặc kháng thể kháng TIM-3 5D12. Các phương pháp điều trị bằng kháng thể được dùng với liều 10 mg/kg/mục tiêu ở chuột có khối u ASB-XIV. Chuột có khối u Sa1N được tiêm kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3 với liều tương ứng là 1 mg/kg và 10 mg/kg. ANOVA hai chiều với thử nghiệm so sánh nhiều lần của Bonferroni đã được áp dụng để so sánh khối lượng khối u tại mỗi thời điểm giữa các nhóm điều trị. Phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng GraphPad Prism phiên bản 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

Vào ngày thứ 6 sau khi tiêm tế bào khối u ASB-XIV, với kích thước khối u trung bình là 56 mm^3, chuột được chia ngẫu nhiên thành bốn nhóm gồm 10 con và bắt đầu điều trị. Điều trị bằng kháng thể kháng PD-1 12819 làm chậm sự sinh trưởng của khối u, trong khi điều trị bằng kháng thể kháng TIM-3 5D12 không có tác dụng đối với sự sinh trưởng của khối u so với điều trị bằng tá dược lỏng. Hiệu quả ức chế khối u rõ rệt được thấy bằng cách kết hợp kháng thể kháng PD-1 với kháng thể kháng TIM-3, so với điều trị đơn lẻ bằng một trong hai kháng thể ($p < 0,001$) (Hình 10).

Vào ngày thứ 13 sau khi tiêm tế bào khối u Sa1N, ở kích thước khối u trung bình là 110 mm^3, chuột được chia ngẫu nhiên thành bốn nhóm gồm mười con và được tiêm một lần điều trị bằng kháng thể. Kết quả cho thấy sự chậm sinh trưởng khối u ban đầu do điều trị bằng kháng thể đơn lẻ bằng kháng thể kháng PD-1 12819 hoặc kháng thể kháng TIM-3 5D12. Hiệu quả chống khối u được tăng cường đã được quan sát thấy bằng cách kết hợp kháng thể kháng PD-1 với kháng thể kháng TIM-3, so với điều trị bằng kháng thể đơn lẻ. Việc điều trị kết hợp cũng ức chế đáng kể sự sinh trưởng của khối u so với điều trị bằng tá dược lỏng ($p < 0,0001$) (Hình 10).

Ví dụ 10: Hiệu quả in vivo của việc kết hợp các kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3 trong mô hình khối u ghép dị loài ở người

Ví dụ này cho thấy hiệu quả in vivo được tăng cường của việc kết hợp kháng thể kháng PD-1 12819 với kháng thể kháng TIM-3 15086 0.17145 trong mô hình khối u ghép dị loài ở người, trong đó các tế bào A375 (khối u ác tính ở người) được ghép vào chuột được hoàn nguyên bằng các PBMC ở người.

Các PBMC ở người được tiêm qua màng bụng vào chuột NOG (người cho 1 và người cho 2) hoặc NOG-EXL (hGM-CSF/hIL-3-NOG) (người cho 3) một ngày trước khi ghép dưới da các tế bào u ác tính A375 ở người. Việc điều trị được bắt đầu vào ngày tiêm PBMC và chuột được điều trị ba lần mỗi tuần với tổng số sáu lần điều trị bằng cách tiêm chất đệm tá dược lỏng trong màng bụng, kháng thể kháng PD-1 12819, kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 hoặc kết hợp các kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3. Các phương pháp điều trị bằng kháng thể được dùng với liều 10 mg/kg/mục tiêu. Các khối u được đo ba lần mỗi tuần bằng thước kẹp ở hai chiều và thể tích khối u bằng mm^3 được tính theo công thức: (chiều rộng)^2 x chiều dài x 0,5. ANOVA hai chiều với thử nghiệm so sánh nhiều lần của Bonferroni đã được áp dụng để so sánh khối lượng khối u tại mỗi thời điểm giữa các nhóm điều trị. Phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng GraphPad Prism phiên bản 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

Như được thể hiện trong Hình 11, việc điều trị bằng sự kết hợp của kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3 đã dẫn đến sự chậm sinh trưởng khối u đáng kể (và có tác dụng hiệp đồng, ít nhất là ở người cho 3) ($p < 0,05$ và $p < 0,01$), trong khi điều trị bằng kháng thể đơn lẻ (kháng PD-1 hoặc kháng TIM-3) cho thấy hiệu quả hạn chế đối với sự sinh trưởng của khối u so với nhóm được điều trị bằng tá dược lỏng.

Ví dụ 11: Hướng đích kết hợp PD-1 và TIM-3 dẫn đến tăng khả năng sống sót ở chuột được ghép đồng thời với các tế bào khối u và miễn dịch ở người

Ví dụ này cho thấy hiệu quả in vivo của việc kết hợp kháng thể kháng PD-1 12819 với kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 trong các mô hình chuột có khối u ở người.

$2x10^6$ tế bào A375 (khối u ác tính) được trộn với $2x10^6$ PBMC ở người và được tiêm dưới da vào sườn của chuột cái NOD-scid 6-8 tuần tuổi. Tại thời điểm cấy tế bào, việc điều trị đã được bắt đầu. Những con chuột được điều trị ba lần mỗi tuần với tổng số sáu lần điều trị bằng cách tiêm chất đệm tá dược lỏng trong màng bụng, kháng thể kháng PD-1 12819, kháng thể kháng TIM-3 15086.17145 hoặc kết hợp kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3. Các phương pháp điều trị bằng kháng thể được dùng ở liều 10 mg/kg cho mỗi kháng thể. Các khối u được đo ba lần mỗi tuần bằng thước kẹp ở hai chiều và thể tích khối u bằng mm^3 được tính theo công thức: $(\text{chiều rộng})^2$ x chiều dài x 0,5.

Tỷ lệ sống sót được xác định là có kích thước khối u < 400 mm^3. Kết quả cho thấy sự gia tăng tỷ lệ sống sót ở những con chuột được điều trị bằng sự kết hợp kép của kháng thể kháng PD-1 và kháng TIM-3 so sánh với bất kỳ phương pháp điều trị bằng kháng thể đơn lẻ nào (Hình 12, các Bảng A-E)).

Ví dụ 12: Hướng đích kết hợp PD-1, LAG-3 và TIM-3 dẫn đến tăng khả năng sống sót trong mô hình khối u ở chuột đồng sinh

Ví dụ này cho thấy hiệu quả *in vivo* của việc kết hợp kháng thể kháng PD-1 12819 với kháng thể kháng LAG-3 C9B7W và kháng thể kháng TIM-3 5D12 trong mô hình khối u ở chuột đồng sinh.

$5x10^6$ tế bào ASB-XIV (ung thư biểu mô phổi) được tiêm dưới da vào sườn của chuột cái BALB/cAnNRj 6-8 tuần tuổi. Các khối u được đo ba lần mỗi tuần bằng thước kẹp ở hai chiều và thể tích khối u bằng mm^3 được tính theo công thức: $(\text{chiều rộng})^2$ x chiều dài x 0,5. Vào ngày thứ 5 sau khi tiêm, với kích thước khối u trung bình là 50 mm^3, những con chuột được chia ngẫu nhiên thành bảy nhóm, mỗi nhóm mười con và bắt đầu điều trị. Những con chuột được điều trị ba lần mỗi tuần với tổng số sáu lần điều trị bằng cách tiêm trong màng bụng chất đệm tá dược lỏng, kháng thể kháng PD-1 12819, kháng thể kháng LAG-3 C9B7W, kháng thể

kháng TIM-3 5D12, hoặc kết hợp các kháng thể kháng PD-1 và kháng LAG-3, –kháng PD-1 và –kháng TIM-3, hoặc –kháng PD-1, –kháng LAG-3 và –kháng TIM-3. Các phương pháp điều trị bằng kháng thể được dùng với liều 10 mg/kg cho mỗi kháng thể.

Tỷ lệ sống sót được xác định là có kích thước khối u < 400 mm^3. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống sót tăng lên ở những con chuột được điều trị bằng sự kết hợp của ba kháng thể kháng PD-1, kháng LAG-3 và kháng TIM-3 so với bất kỳ phương pháp điều trị bằng kháng thể đơn hoặc kép nào (Hình 13, các Bảng A-H).

Bảng 1: Số nhận dạng trình tự kháng thể

Đích	*Ab*	ADN		Protein		H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
		VH	VL	VH	VL						
TIM-3	15086.15086	1	2	3	4	8	9	10	11	12	13
	15086.16837 15086.17145 15086.17144	5	6	7							
	15105	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23

15107	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
15109	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
15174	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53
15175	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63
15260	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73
15284	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83
15299	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93
15353	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
15354	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113
17244	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123
17245	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133
19324	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143
19416	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153
19568	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163
20131	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173
20185	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183
20293	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193
20300	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203

	20362	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213
	20621	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223
PD-1	12819.15384	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233
	12748.15381	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243
	12865.15377	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253
	12892.15378	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263
	12796.15376	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273
	12777.15382	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283
	12760.15375	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293
	13112.15380	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303
	12748.16124	234	391	236	392	238	239	240	393	394	395
LAG-3	15646	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313
	15532	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323

	15723	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333
	15595	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343
	15431	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353
	15572	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363
	15011	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373

Bảng 2: Các trình tự vùng hằng định

SEQ ID NO	Mô tả	Trình tự
374	Trình tự protein vùng hằng định chuỗi nặng IgG1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
375	Trình tự protein vùng hằng định chuỗi nặng IgG1-LALA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
376	Trình tự protein vùng hằng định	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL

	chuỗi nặng IgG4 (S228P)	SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGK
377	Trình tự protein vùng hằng định chuỗi nặng IgG2	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKT VERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
378	Trình tự protein vùng hằng định chuỗi nhẹ Kappa	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
379	Trình tự protein vùng hằng định chuỗi nhẹ Lambda	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECS

380	Trình tự ADN vùng hằng định chuỗi nặng IgG1-LALA không bao gồm các intron	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC TGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA CCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTT GTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC AGCACCTGAAGCCGCCGGGGGACCGTCAGT CTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC CCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT CTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCT CCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGA

		CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT CCCCGGGTAAA
381	Trình tự ADN vùng hằng định chuỗi nặng IgG1-LALA bao gồm các intron	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC TGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA CCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGGTGAGAGGCCAG CACAGGGAGGGAGGGTGTCTGCTGGAAGCC AGGCTCAGCGCTCCTGCCTGGACGCATCCCG GCTATGCAGTCCCAGTCCAGGGCAGCAAGG CAGGCCCCGTCTGCCTCTTCACCCGGAGGCC TCTGCCCGCCCCACTCATGCTCAGGGAGAGG GTCTTCTGGCTTTTTCCCCAGGCTCTGGGCAG GCACAGGCTAGGTGCCCCTAACCCAGGCCCT GCACACAAAGGGGCAGGTGCTGGGCTCAGA CCTGCCAAGAGCCATATCCGGGAGGACCCTG CCCCTGACCTAAGCCCACCCCAAAGGCCAA ACTCTCCACTCCCTCAGCTCGGACACCTTCT CTCCTCCCAGATTCCAGTAACTCCCAATCTTC TCTCTGCAGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC TCACACATGCCCACCGTGCCCAGGTAAGCCA GCCCAGGCCTCGCCCTCCAGCTCAAGGCGGG

		ACAGGTGCCCTAGAGTAGCCTGCATCCAGGG ACAGGCCCCAGCCGGGTGCTGACACGTCCA CCTCCATCTCTTCCTCAGCACCTGAAgccgccG GGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAA CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCC CTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGTGGGACCCGTGGGGTGCGAG GGCCACATGGACAGAGGCCGGCTCGGCCCA CCCTCTGCCCTGAGAGTGACCGCTGTACCAA CCTCTGTCCCTACAGGGCAGCCCCGAGAACC ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA GAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAA
382	Trình tự ADN vùng hằng định	GCTTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAG

	chuỗi nặng IgG4 (S228P) không bao gồm intron	CACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA CCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCT GCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATG GTCCCCCATGCCCAcCATGCCCAGCACCTGA GTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAG CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGA CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGA CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCC CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT ACAGCAGGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT

		GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
383	Trình tự ADN vùng hằng định chuỗi nặng IgG4 (S228P) bao gồm các intron	GCTTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAG CACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA CCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCT GCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGGTGAGAGGCCAG CACAGGGAGGGAGGGTGTCTGCTGGAAGCC AGGCTCAGCCCTCCTGCCTGGACGCACCCCG GCTGTGCAGCCCCAGCCCAGGGCAGCAAGG CAGGCCCCATCTGTCTCCTCACCCGGAGGCC TCTGACCACCCCACTCATGCTCAGGGAGAGG GTCTTCTGGATTTTTCCACCAGGCTCCGGGC AGCCACAGGCTGGATGCCCCTACCCCAGGCC CTGaGCATACAGGGGCAGGTGCTGCGCTCAG ACCTGCCAAGAGCCATATCCGGGAGGACCCT GCCCCTGACCTAAGCCCACCCCAAAGGCCA AACTCTCCACTCCCTCAGCTCAGACACCTTC TCTCCTCCCAGATCTGAGTAACTCCCAATCTT CTCTCTGCAGAGTCCAAATATGGTCCCCCAT GCCCAcCATGCCCAGGTAAGCCAACCCAGGC CTCGCCCTCCAGCTCAAGGCGGGACAGGTGC CCTAGAGTAGCCTGCATCCAGGGACAGGCCC CAGCCGGGTGCTGACGCATCCACCTCCATCT

		CTTCCTCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACC ATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAG GACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGG AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGT GGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAC GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTG CACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGT CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA AGGTGGGACCCACGGGGTGCGAGGGCCACA TGGACAGAGGTCAGCTCGGCCCACCCTCTGC CCTGGGAGTGACCGCTGTGCCAACCTCTGTC CCTACAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT CAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCT CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGG GAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
384	Trình tự ADN vùng hằng định chuỗi nặng IgG2	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAG CACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA

	không bao gồm các intron	ACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCAGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT CCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTG CAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTG TGTCGAGTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCT GTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAG TTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCC TCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGG AGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCAT GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAC AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

385	Trình tự ADN vùng hằng định chuỗi nặng IgG2 bao gồm các intron	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC TGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAG CACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA ACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCAGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT CCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTG CAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGACAGTTGGTGAGAGGCCAGC TCAGGGAGGGAGGGTGTCTGCTGGAAGCCA GGCTCAGCCCTCCTGCCTGGACGCACCCCGG CTGTGCAGCCCCAGCCCAGGGCAGCAAGGC AGGCCCCATCTGTCTCCTCACCCGGAGGCCT CTGCCCGCCCCACTCATGCTCAGGGAGAGGG TCTTCTGGCTTTTTCCACCAGGCTCCAGGCA GGCACAGGCTGGGTGCCCCTACCCCAGGCCC TTCACACACAGGGGCAGGTGCTTGGCTCAGA CCTGCCAAAAGCCATATCCGGGAGGACCCTG CCCCTGACCTAAGCCGACCCCAAAGGCCAA ACTGTCCACTCCCTCAGCTCGGACACCTTCT CTCCTCCCAGATCCGAGTAACTCCCAATCTT CTCTCTGCAGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGT GCCCACCGTGCCCAGGTAAGCCAGCCCAGG CCTCGCCCTCCAGCTCAAGGCGGGACAGGTG CCCTAGAGTAGCCTGCATCCAGGGACAGGCC CCAGCTGGGTGCTGACACGTCCACCTCCATC TCTTCCTCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGT CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGA

		CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGT TCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCA CCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCC CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAA GGTGGGACCCGCGGGGTATGAGGGCCACAT GGACAGAGGCCGGCTCGGCCCACCCTCTGCC CTGGGAGTGACCGCTGTGCCAACCTCTGTCC CTACAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGT CAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCT CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
386	Trình tự ADN vùng hằng định chuỗi nhẹ Kappa	CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAA GGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG

		GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
387	Trình tự ADN vùng hằng định chuỗi nhẹ Lambda	CCTAGGTCAGCCCAAGGCCAACCCCACTGTC ACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCC AAGCCAACAAGGCCACACTAGTGTGTCTGAT CAGTGACTTCTACCCGGGAGCTGTGACAGTG GCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAG GCGGGAGTGGAGACCACCAAACCCTCCAAA CAGAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGC TACCTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTGGAAGT CCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGC ATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGG CCCCTACAGAATGTTCATAA

Bảng 3: Các trình tự protein đích

Protein	Trình tự axit amin
UniProt Q15116 của PD-1	MQIPQAPWPVVWAVLQLGWRPGWFLDSPDRPWNPPTFSPAL LVVTEGDNATFTCSFSNTS ESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPN GRDFHMSVVRARRNDSGT YLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAG QFQTLVVGVVGGLLGS

ở người (SEQ ID NO: 388)	LVLLVWVLAVICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDY GELDFQWREKTPEPPVP CVPEQTEYATIVFPSGMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGH CSWPL
UniProt Q8TDQ0 của TIM-3 ở người (SEQ ID NO: 389)	MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPA APGNLVPVCWGKGACPV FECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVT LADSGIYCCRIQIPGIMND EKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQ TLGSLPDINLTQISTLA NELRDSRLANDLRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIFGALIFK WYSHSKEKIQNLSLI SLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEENVYEVEEPNEYYCYV SSRQQPSQPLGCRFAM P
UniProt P18627 của LAG-3 ở người (SEQ ID	MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPLQPGAEVPVVWAQEGAPAQ LPCSPTIPLQDLSLLRRAG VTWQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVL SVGPGGLRSGRLPLQPRV QLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSCR LRLRLGQASMTASPPGSLR ASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPHHHLA ESFLFLPQVSPMDSGPWG CILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCR LPAGVGTRSFLTAKWTP

NO: 390)	PGGGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVSQAQAGTYTCHIHLQEQQL NATVTLAIITVTPKSFGS PGSLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEA QLLSQPWQCQLYQGERL LGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALPAGHLLLFLILGVLSLLLL VTGAFGFHLWRRQWRP RRFSALEQGIHPPQAQSKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL

Bảng 4: Các trình tự nucleotit miền biến đổi chuỗi nặng (VH) và nhẹ (VL)của kháng thể kháng TIM-3

Ab	Trình tự (5′đến 3′)
15086. 15086 VH	CAGGTGCAGCTACAGCAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAG CCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTG GCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGTTGGACCC GTCAGCACCCAGGGATGGGCCTGGAGTGGATTGGATACA TCTCTTACAGTGGGAGTATCTATTACACTCCGTCCCTCAA GAGTCGACTTACCATATCAGTGGACACGTCTAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACAC GGCCGTATATTACTGTGCGAGTTTGGATTCCTGGGGATCT AACCGTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCGAGT (SEQ ID NO: 1)
15086. 15086 VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAAC CTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAA CAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGG GTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGA

Ab	Trình tự (5′đến 3′)
	GCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGC AACTGGCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG ATTAAG (SEQ ID NO: 2)
15086. 16837/15 086. 17145/15 086. 17144 VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGTGGCCCCGGACTGGTCAAG CCTTCACAGACTCTGAGCCTGACCTGCACAGTGTCTGGCG GAAGTATCAGCTCCGGGGGTTACTATTGGAGCTGGACCC GACAGCACCCAGGAATGGGTCTGGAATGGATCGGGTACA TTTCATATAGCGGCTCCATCTACTATACACCCTCACTGAA AAGCAGGCTGACCATTTCCGTGGACACATCTAAGAACCA GTTCAGCCTGAAACTGTCTAGTGTGACAGCCGCTGATACT GCAGTCTACTATTGTGCCTCCCTGGACTCTTGGGGCAGTA ATAGAGATTACTGGGGCCAGGGAACTCTGGTCACCGTCT CGAGT (SEQ ID NO: 5)
15086. 16837/15 086. 17145/15 086. 17144 VL	GAGATCGTGCTGACTCAGTCCCCAGCCACCCTGTCACTG AGCCCAGGAGAACGAGCAACCCTGTCTTGCAGGGCCTCC CAGTCTGTCAGCTCCTACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGC CCGGGCAGGCACCTCGACTGCTGATCTACGACGCCAGTA ACAGAGCTACCGGTATTCCCGCCCGCTTCAGTGGTTCAG GCAGCGGAACAGACTTTACCCTGACAATCTCTAGTCTGG AGCCTGAAGATTTCGCCGTGTACTATTGTCAGCAGAGGT CTAATTGGCCACTGACATTTGGCGGAGGGACTAAGGTCG AGATCAAG (SEQ ID NO: 6)
15105 VH	CAGGTCACCTTGAAGGAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAGG CCCTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTG GGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCC CCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATAGGGGAAATCAATC ATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTC GAGTCACCATATCAGTAGACGCGACCAAGAAACAATTCT

Ab	Trình tự (5´đến 3´)
	CCCTGAAGCTGACCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTG TGTATTACTGTGCGAGATATTGGGAGCTCCCTGACTACTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 14)
15105 VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTC AGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAAC CAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG GATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAA TAGTTACCCTCCGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAG (SEQ ID NO: 15)
15107 VH	CAGATGCAGCTGGTGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAG CCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTG GGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCC CCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCAATC ATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTC GAGTCACCATGTCAGTTGACACGTCCAAGCACCAGTTCT CCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTG TGTATTACTGTGCGAGATGGTGGGAGCTTCCTGACTACTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 24)
15107 VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTC AGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAAC CAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG

Ab	Trình tự (5´đến 3´)
	GATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAA TAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAG (SEQ ID NO: 25)
15109 VH	CAGATGCAGCTGGTGCAATGGGGCGCAGGACTGTTGAAG CCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTG GGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCC CCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCAATC ATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTC GAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT CCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTG TGTATTACTGTGCGAGGTTTTACTATGCTCCGAACTTTGA CTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 34)
15109 VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTC AGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAAC CAGGGACAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCGTCTA GTTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG GATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAA TAGTTATTCCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGAT CAAA (SEQ ID NO: 35)
15174 VH	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAG CCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTG GCTCCATCAGCAGTAGTAATTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGT ATCTATTATAGTGGGAACACCTACTACAACCCGTCCCTCA

Ab	Trình tự (5´đến 3´)
	AGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACC AGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACA CGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACAGACAGTGGCTGGCC CCCTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCGAGT (SEQ ID NO: 44)
15174 VL	GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTC AGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAAC CAGGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATCTATAAGGCGTCTA GTTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG GATCTGGGACAGAACTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAA TAGTTATTCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGAT ATCAAG (SEQ ID NO: 45)
15175 VH	CAGGTCCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTGCTGGA TACACCTTAACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAG GCCCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATGGGACGGATCAAC CCTAACAGTGGTGGCTCAAACAATGCACAGAAGTTTCAG GGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACA GCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACG GCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGTCCCCTGTATAGC AGTGGCTGGTACGAGGGTGCTTTTGATATCTGGGGCCAA GGGACAATGGTCACCGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 54)
15175 VL	GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTC AGAGTATTAGTAGTTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAAC CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCGTCTA

Ab	Trình tự (5´đến 3´)
	GTTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG GATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAA TAGTTATTCTCCGGGGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAA GGTGGAGATCAAG (SEQ ID NO: 55)
15260 VH	CAGATGCAGCTACAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAG CCCTCGCAGACCCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGG ACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTGCTTGGAACTGGATCA GGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGA CATACTACAGGTCCAAGTGGTATTCTGCTTTTGCAGTATC TGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAA GAACCAGTTCTCCCTGCAGCTGAACTCTGTGACTCCCGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAGGGTAGCAGT GGCTGGTACGGATACGTCCACCACTGGGGCCAGGGCACC CTGGTCACCGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 64)
15260 VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCTTCCCTGTCTGTAT CTCTGGGAGAAACTGTCACCATCGAATGTCGAGCAAGTG AGGACATTTACAATGGTTTAGCATGGTATCAGCAGAAGC CAGGGAAATCTCCTCAGCTCCTGATCTATAATGCAAATA GCTTGCATACTGGGGTCCCATCACGGTTCAGTGGCAGTG GATCTGGTACACAGTATTCTCTCAAGATAAACAGCCTGC AATCTGAAGATGTCGCAAGTTATTTCTGTCAACAGTATTA CGATTATCCTCCGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA (SEQ ID NO: 65)
15284 VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAG CCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTG GCTCCTTCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCG CCAGCCCCCTGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGATCTT

Ab	Trình tự (5´đến 3´)
	CTATTATAGTGGGACCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAG AGTCGAGTCACCATATCCGCACACACGTCCAAGAGCCAG TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGAGAATATTTTGAC CGGTTACTCCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 74)
15284 VL	GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTC AGGGCATTAGCAGTTATTTAGCCTGGTATCAGCAAAAAC CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCA CTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG GATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGCTTAA TAGTTACCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGAT ATCAAA (SEQ ID NO: 75)
15299 VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGA TTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTGGTG GTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG CCGTATATTACTGTGTGAAAGATGGGGCAGGAGGCTTTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 84)
15299 VL	GATATTGTGATGACGCAGTCTTCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTC AGGGCATTATAAATCATTTAGGCTGGTATCAGCATAAAC

Ab	Trình tự (5´đến 3´)
	CAGGGAAAGCCCCTAATCGCCTAATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG GATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACGGCATAA TAGTTACCCTCCGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAG (SEQ ID NO: 85)
15353 VH	CAGGTGCAGCTACAGCAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAG CCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTG GCTCCATCAACAGTGGTGGTCACTACTGGAGCTGGATCC GCCAGCACCCAGGGAGGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACA TCTATTACAGTGGGAGCATCTACTACAACCCGTCCCTCAA GAGTCGACTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACAC GGCCGTGTATTACTGTGCGAGTTATTACTATGCCAGTAGT GGTGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTC ACCGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 94)
15353 VL	GAAACGACACTCACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAAC CTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAA CAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGG GTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGA GCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGC AACTGGCCTCCGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA (SEQ ID NO: 95)
15354 VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGA TTCACCTTTAGTAATTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGG

Ab	Trình tự (5´đến 3´)
	CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTG GTCGTGGTGGTAGCACATTCTTCGCAGACTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAGCACGC TGTATCTGCAAACGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG CCGTATATTACTGTGCGAAAGGGGGCCCGTTGTATAACT GGAACGACGGTGATGGTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACAGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 104)
15354 VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAAC CTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAC CAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCACTGG GTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GTCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTCAGCAGTATGAT AACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA (SEQ ID NO: 105)
17244 VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAG CCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTCAGTGACTACTACATGACCTGGATCCGCCAGGC TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTTCATACATTAGTGG TGGTGGTGGTTCCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGG CCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC CGTTTATTTCTGTGCGAGAGGGAACTGGGGATCGGCGGC TCTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACGGTCTC GAGT (SEQ ID NO: 114)
17244 VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCAT CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTC

Ab	Trình tự (5´đến 3´)
	AGGGCATTAACAATTATTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAAC CAGGGAGAGCCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCGAAGTTCAGCGGCAGTG GATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAA TAGTTACCCTCCAACTCTCGGCCCTGGGACCAACGTGGAT ATCAAA (SEQ ID NO: 115)
17245 VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGA TTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTGGTG GTAGTGGTGGTAGCGCATACTACGCAGACTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG CCGTATATTACTGTGTGAAAGATGGGGCAGGAGGCTTTG ACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 124)
17245 VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCCCCATCCTCCCTGTCTGCAT CTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTC AGGGCATTAGAAATCATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAAC CAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTAATCTATGCTGCATCCA GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTG GATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAA TAGTTACCCTCCGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAG (SEQ ID NO: 125)
19324 VH	CAGATGCAGCTACAGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA

Ab	Trình tự (5′đến 3′)
	TTCACCGTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAG GCTCTAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGT GGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAATACG CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCCGTATATTACTGTGCGAAGATAGTGGGAGCTACCCAC TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACGGTCTCG AGT (SEQ ID NO: 134)
19324 VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGT CTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCC AGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAG CTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGC TCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGA CCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTA TTACTGTCAGCAATATTATAGTGGTCCGATCACCTTCGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAG (SEQ ID NO: 135)
19416 VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAG CCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTG GCTCCATCAACAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCC GCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACA TCTATTACAGTGGGAGCATCTACTACAACCCGTCCCTCAG GAGTCGACTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACAC GGCCGTTTATTACTGTGCGACTCCTTATTACTATGGTTCG GGGAGTTATGGGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTC ACTGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 144)

Ab	Trình tự (5´đến 3´)
19416 VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAACAACTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAAC CTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAA CAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGG GTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGA GCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGC AACTGGCCCATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAG ATTAAA (SEQ ID NO: 145)
19568 VH	CAGATGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAG CCTTCTCAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTGTCTGGTG GCTCCATCAGCAGTGTTGGTTACTACTGGAACTGGATCCG CCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTTCATTGGGTACAT CTATTACAGTGGGAGCATCTACTACAATCCGTCCCTCAAG AGTCGAGTTACCATATCCGTAGACACGTCTAAGAACCAG TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACG GCCCTATATTACTGTGCGAGCGTCGGTATAGTGGGAGCC TCCTACTTTGAGTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACA GTCTCGAGT (SEQ ID NO: 154)
19568 VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAAC CTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAA CAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGG GTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGA GCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGC AACTGGCCTATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAG ATCAAG (SEQ ID NO: 155)

Ab	Trình tự (5´đến 3´)
20131 VH	CAGGTGCAGCTACAGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCTTAAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTG GTAGTGGTGGTAGCACATACAACGCAGACTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG CCGTATATTACTGTGCGAAAATTTTTGGGTCCTACTACTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACAGTCTCGAG T (SEQ ID NO: 164)
20131 VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGT CTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCC AGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAG CTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGC TCATTTACTGGACATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTAA CCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTA TTACTGTCAGCAATATTATAGTGGTCCTCCGACGTTCGGC CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 165)
20185 VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTTCGG CCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAT TCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTG GTAGTGGTGGTAGCACATACAACGCAGACTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG CCGTATATTACTGTGCGAAAATTTTTGGGTCCTACTACTT

Ab	Trình tự (5´đến 3´)
	TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAG T (SEQ ID NO: 174)
20185 VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGT CTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCC AGAGTGTTTTATACAGCTCCAATAATAAGAACTACTTAG CTTGGTACCAGCAGAAATCAGGACAGCCTCCTAAGCTGC TCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGA CCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTA TTACTGTCAGCAATATTATAGTGGTCCACCGACGTTCGGC CAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 175)
20293 VH	ACGTGACAGGGCGCGCCCAGGTCCAGCTGCAGGAGAGC GGTCCCGGACTGGTGAAGCCATCCCAGACACTGAGCCTG ACTTGTACTGTGAGCGGCGGTAGCATCTCCAGCGGCGGC TACTATTGGTCCTGGATCAGGCAGCACCCAGGCAAGGGC CTGGAGTGGATCGGCTACATCTACTATAGCGGCTCTATCT ACTATAACCCTTCCCTGAAGAGCCGGGTGACCATCTCTGT GGACACATCCAAGAATCAGTTCTATCTGAAGCTGTCTTCC GTGACCGCCGCTGATACAGCCGTGTACTATTGCGCCTCAC TGATGGTCTGGGGGGTCATGGGCGATTACTGGGGGCAGG GCACACTGGTCACAGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 184)
20293 VL	GAGATTGTGCTGACCCAGTCTCCCGCCACCCTGTCTCTGA GTCCTGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCTC AGTCCGTGTCCAGCTATCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGC CCGGCCAGGCTCCCCGGCTGCTGATCTACGATGCCTCCA ATAGAGCCACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCTG GCTCTGGCACCGACTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGGA ACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGCGGTC

Ab	Trình tự (5′đến 3′)
	CGACTGGCCTCCTACATTTGGCCAAGGCACCAAGGTGGA AATCAAG (SEQ ID NO: 185)
20300 VH	CAGGTCCAGCTACAGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTTCAT CCTGGGGGGTCCCTAAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAT TCACCGTTGACACCTATGCCATGACCTGGGTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGCG GTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGG GCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAACTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGG CCGTATATTACTGTGCGAAGATAGTGGGAGTTACCCACTT TGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACGGTCTCGAG T (SEQ ID NO: 194)
20300 VL	GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGT CTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCC AGAGTGTTTTATACAGGTCCAACAATAAGAACTATTTAG CTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGC TCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGA CCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCT CACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTA TTACTGTCAGCAATATTATAGTGGTCCGATCACCTTCGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAG (SEQ ID NO: 195)
20362 VH	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAG CCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTG GCTCCATCAGCAGTGGTGGTCATTACTGGAGCTGGATCC GCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACA TCTCTTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAA GAGTCGACTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACAC

Ab	Trình tự (5´đến 3´)
	GGCCGTGTATTACTGTGCGACCGCGTATTACGATATTTTG ACTGGTTACCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACGGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 204)
20362 VL	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAAC CTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCGA CAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGG GTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGA GCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGC AACTGGCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAG ATCAAG (SEQ ID NO: 205)
20621 VH	CAGGTGCAGCTACAGCAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAG CCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTG GCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCC GCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTACA TCTCTTATAGTGGGAGTATCTACTACAACCCGTCCCTCAA GAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCACGGACAC GGCCGTGTATTACTGTGCGACCGCGTATTACGATCTTTTG ACTGGTTACCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACGGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 214)
20621 VL	GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGT CTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTC AGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAAC CTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAA CAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGG GTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGA

Ab	Trình tự (5´đến 3´)
	GCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGC AACTGGCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAG ATTAAG (SEQ ID NO: 215)

Bảng 5: Các trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng (VH) và chuỗi nhẹ (VL) của kháng thể kháng TIM-3

(các CDR được in đậm và in nghiêng)

Ab	Trình tự (đầu cuối N đến đầu cuối C)
15086.15086 VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCTVS***GGSISSGGYY***WSW TRQHPGMGLEWIGY***ISYSGSI***YYTPSLKSRLTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYY***CASLDSWGSNRDYW***GQGTL VTVSS (SEQ ID NO: 3)
15086.16837 15086.17145 15086.17144 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS***GGSISSGGYY***WSWT RQHPGMGLEWIGY***ISYSGSI***YYTPSLKSRLTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYY***CASLDSWGSNRDYW***GQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 7)
15086.15086 15086.16837 15086.17145 15086.17144 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS***QSVSSY***LAWYQQK PGQAPRLLIY***DAS***NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEP EDFAVYY***CQQRSNWPLTF***GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 4)
15105 VH	QVTLKEWGAGLLRPSETLSLTCAVY***GGSFSGYY***WSWIR QPPGKGLEWIGE***INHSGST***NYNPSLKSRVTISVDATKKQ FSLKLTSVTAADTAVYY***CARYWELPDYW***GQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 16)
15105 VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS***QGIRND***LGWYQQK PGKAPKRLIY***AAS***SLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYY***CLQHNSYPPTF***GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 17)
15107 VH	QMQLVQWGAGLLKPSETLSLTCAVY***GGSFSGYY***WSWI RQPPGKGLEWIGE***INHSGST***NYNPSLKSRVTMSVDTSK

Ab	Trình tự (đầu cuối N đến đầu cuối C)
	HQFSLKLSSVTAADTAVYY***CARWWELPDYW***GQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 26)
15107 VL	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS***QGIRND***LGWYQQK PGKAPKRLIY***AAS***SLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYY***CLQHNSYPWTF***GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
15109 VH	QMQLVQWGAGLLKPSETLSLTCAVY***GGSFSGYY***WSWI RQPPGKGLEWIGE***INHSGST***NYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYY***CARFYYAPNFDYW***GQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 36)
15109 VL	EIVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS***QSISSW***LAWYQQK PGTAPKLLIY***KAS***SLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP DDFATYY***CQQYNSYSTF***GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 37)
15174 VH	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVS**GGSISSSNYY**WGW IRQPPGKGLEWIGS***IYYSGNT***YYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYY***CARQTVAGPLFDYW***GQGTL VTVSS (SEQ ID NO: 46)
15174 VL	EIVMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS***QSISSW***LAWYQQK PGKAPKVLIY***KAS***SLESGVPSRFSGSGSGTELTLTISSLQP DDFATYY***CQQYNSYSFTF***GPGTKVDIK (SEQ ID NO: 47)
15175 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAA***GYTLTGYY***MHW VRQAPGQGLEWMGR***INPNSGGS***NNAQKFQGRVTMTR DTSISTAYMELSRLRSDDTAVYY***CAREGPLYSSGWYEG AFDIW***GQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 56)
15175 VL	EIVMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS***QSISSW***LAWYQQK PGKAPKLLIY***KAS***SLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP DDFATYY***CQQYNSYSPGLTF***GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 57)

Ab	Trình tự (đầu cuối N đến đầu cuối C)
15260 VH	QMQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAIS***GDSVSSNSAA***WNW IRQSPSRGLEWLGR***TYYRSKWYS***AFAVSVKSRITINPDTS KNQFSLQLNSVTPEDTAVYY***CAREGSSGWYGYVHHW***G QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 66)
15260 VL	EIVLTQSPASLSVSLGETVTIECRAS***EDIYNG***LAWYQQK PGKSPQLLIY***NAN***SLHTGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQ SEDVASYF***CQQYYDYPPTF***GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 67)
15284 VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS***GGSFSSSSYY***WGWI RQPPGKGLEWIGI***FYYSGTT***YYNPSLKSRVTISAHTSKSQ FSLKLSSVTAADTAVYY***CARGGEYFDRLLPFDYW***GQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 76)
15284 VL	EIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRAS***QGISSY***LAWYQQK PGKAPKLLIY***AAS***TLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYY***CQQLNSYPFTF***GPGTKVDIK (SEQ ID NO: 77)
15299 VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTAS***GFTFSSYA***MSWVR QAPGKGLEWVSA***IGGSGGST***YYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYY***CVKDGAGGFDYW***GQGTL VTVSS (SEQ ID NO: 86)
15299 VL	DIVMTQSSSSLSASVGDRVTITCRAS***QGIINH***LGWYQHK PGKAPNRLIY***AAS***SLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYYCLRHNS***YPPTF***GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 87)
15353 VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCTVS***GGSINSGGHY***WSW IRQHPGRGLEWIGY***IYYSGSI***YYNPSLKSRLTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYY***CASYYYASSGDAFDIW***GQGT MVTVSS (SEQ ID NO: 96)
15353 VL	ETTLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS***QSVSSY***LAWYQQK PGQAPRLLIY***DAS***NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEP

Ab	Trình tự (đầu cuối N đến đầu cuối C)
	EDFAVYY***CQQRSNWPPTF***GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 97)
15354 VH	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTAS***GFTFSNYA***MSWV RQAPGKGLEWVSA***ISGRGGST***FFADSVKGRFTISRDNSK STLYLQTNSLRAEDTAVYY***CAKGGPLYNWNDGDGFDI W***GQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 106)
15354 VL	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRAS***QSVSSN***LAWYQQK PGQAPRLLIY***GAS***TRATGIPARFSGTGSGTEFTLTISSLQS EDFALYY***CQQYDNWPPWTF***GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 107)
17244 VH	QVQLQESGGGLVKPGGSLRLSCAAS***GFTFSDYY***MTWIR QAPGKGLEW***ISYISGGGGSI***YYADSVKGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTAVYF***CARGNWGSAALDIW***GQGTM VTVSS (SEQ ID NO: 116)
17244 VL	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS***QGINNY***LAWFQQK PGRAPKSLIY***AAS***SLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYY***CQQYNSYPPTL***GPGTNVDIK (SEQ ID NO: 117)
17245 VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTAS***GFTFSSYA***MSWVR QAPGKGLEWVSA***IGGSGGSA***YYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYY***CVKDGAGGFDYW***GQGTL VTVSS (SEQ ID NO: 126)
17245 VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS***QGIRNH***LGWYQQK PGKAPKRLIY***AAS***SLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYY***CLQHNSYPPTF***GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 127)
19324 VH	QMQLQQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS***GFTVSSYA***MSWV RQALGKGLEWVSG***ISGSGGST***YYADSVKGRFTISRDNS

Ab	Trình tự (đầu cuối N đến đầu cuối C)
	KNTLYLQMNSLRAEDTAVYY***CAKIVGATHFDYW***GQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 136)
19324 VL	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS***QSVLYSSNNKNY***L AWYQQKPGQPPKLLIY***WAS***TRESGVPDRFSGSGSGTDF TLTISSLQAEDVAVYY***CQQYYSGPITF***GQGTRLEIK (SEQ ID NO: 137)
19416 VH	QVQLVESGPGLVKPSQTLSLTCTVS***GGSINSGGYY***WSWI RQHPGKGLEWIGY***IYYSGSI***YYNPSLRSRLTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYY***CATPYYYGSGSYGDYW***GQGTL VTVSS (SEQ ID NO: 146)
19416 VL	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS***QSVNNY***LAWYQQ KPGQAPRLLIY***DAS***NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYY***CQQRSNWPITF***GQGTRLEIK (SEQ ID NO: 147)
19568 VH	QMQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS***GGSISSVGYY***WNWI RQHPGKGLEFIGY***IYYSGSI***YYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTALYY***CASVGIVGASYFEYW***GQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 156)
19568 VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS***QSVSSY***LAWYQQK PGQAPRLLIY***DAS***NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEP EDFAVYY***CQQRSNWPITF***GQGTRLEIK (SEQ ID NO: 157)
20131 VH	QVQLQQSGGGLVQPGGSLRLSCAAS***GFTLSSYA***MSWV RQAPGKGLEWVSG***ISGSGGST***YNADSVKGRFTISRDNS KNTLFLQMNSLRAEDTAVYY***CAKIFGSYYFDYW***GQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 166)
20131 VL	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS***QSVLYSSNNKNY***L AWYQQKPGQPPKLLIY***WTS***TRESGVPNRFSGSGSGTDF

Ab	Trình tự (đầu cuối N đến đầu cuối C)
	TLTISSLQAEDVAVYY***CQQYYSGPPTF***GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 167)
20185 VH	QVQLVESGGGLVRPGGSLRLSCAVS***GFTFSSYA***MSWVR QAPGKGLEWVSG***ISGSGGST***YNADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYY***CAKIFGSYYFDYW***GQGTL VTVSS (SEQ ID NO: 176)
20185 VL	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS***QSVLYSSNNKNY***L AWYQQKSGQPPKLLIY***WAS***TRESGVPDRFSGSGSGTDF TLTISSLQAEDVAVYY***CQQYYSGPPTF***GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 177)
20293 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS***GGSISSGGYY***WSWI RQHPGKGLEWIGY***IYYSGSI***YYNPSLKSRVTISVDTSKN QFYLKLSSVTAADTAVYY***CASLMVWGVMGDYW***GQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 186)
20293 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS***QSVSSY***LAWYQQK PGQAPRLLIY***DAS***NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEP EDFAVYY***CQQRSDWPPTF***GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 187)
20300 VH	QVQLQQSGGGLVHPGGSLRLSCAAS***GFTVDTYA***MTWV RQAPGKGLEWVSG***ISGSGGST***YYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRDEDTAVYY***CAKIVGVTHFDYW***GQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 196)
20300 VL	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS***QSVLYRSNNKNY***L AWYQQKPGQPPKLLIY***WAS***TRESGVPDRFSGSGSGTDF TLTISSLQAEDVAVYY***CQQYYSGPITF***GQGTRLEIK (SEQ ID NO: 197)
20362 VH	QVTLKESGPGLVKPSQTLSLTCTVS***GGSISSGGHY***WSWI RQHPGKGLEWIGY***ISYSGST***YYNPSLKSRLTISVDTSKN

Ab	Trình tự (đầu cuối N đến đầu cuối C)
	QFSLKLSSVTAADTAVYY***CATAYYDILTGYPFDYW***GQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 206)
20362 VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS***QSVSSY***LAWYQQK PGQAPRLLIY***DAS***DRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEP EDFAVYY***CQQRSNWPITF***GQGTRLEIK (SEQ ID NO: 207)
20621 VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCTVS***GGSISSGGYY***WSWI RQHPGKGLEWIGY***ISYSGSI***YYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTATDTAVYY***CATAYYDLLTGYPFDYW***GQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 216)
20621 VL	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRAS***QSVSSY***LAWYQQK PGQAPRLLIY***DAS***NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEP EDFAVYY***CQQRSNWPITF***GQGTRLEIK (SEQ ID NO: 217)

Bảng 6: Các trình tự nucleotit miền biến đổi chuỗi nặng và nhẹ của kháng thể kháng PD-1

Ab	Trình tự (5′ đến 3′)
12819.15384 VH	GGCGCGCCGAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGAGGAG GACTGGTCCAGCCAGGTGGATCCCTGCGACTGAGCT GCGCCGCTTCTGGATTCACCTTTACAAGATACGACAT GGTGTGGGTCCGCCAGGCACCAGGAAAGGGACTGG AGTGGGTGGCTGGTATCGGCGATAGTAACAAGATGA CCCGCTACGCACCTGCCGTCAAAGGGAGGGCAACAA TTAGTCGGGACAACTCAAAGAATACTCTGTATCTGC AGATGAATTCCCTGCGAGCTGAGGATACAGCAGTGT

Ab	Trình tự (5′ đến 3′)
	ACTATTGTGCCAAAGGTAGCTGCATCGCCTGTTGGG ACGAAGCTGGCCGTATTGATGCATGGGGACAGGGGA CTCTGGTGACCGTCTCGAG (SEQ ID NO: 224)
12819.15384 VL	GCTAGCCTCTTACGAGCTGACTCAGGACCCTGCAGT GAGTGTCGCCCTGGGCCAGACAGTGAGAATCACTTG CTCCGGCGGAGGGAGCTACGATGGTTCCAGCTACTA TGGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAGGCACCTGT GACCGTCATCTATAACAATAACAATAGGCCATCTGA CATTCCCGATCGGTTCAGTGGATCTAGTTCAGGGAA CACAGCTTCTCTGACCATTACAGGAGCCCAGGCTGA GGACGAAGCAGATTACTATTGTGGGTCATACGACAG GCCAGAAACAAATTCCGATTATGTGGGAATGTTTGG TAGCGGCACTAAAGTCACCGTCCTAGG (SEQ ID NO: 225)
12748.15381 12748.16124 VH	GGCGCGCCGAGGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGAGGA GGACTGGTCCAGCCAGGTGGATCTCTGCGACTGAGT TGCGCCGCTTCAGGCTTCACATTTTCTGACTACGCCA TGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCAAGGGACTGG AGTGGGTCGCAGGAATCGGGAACGATGGAAGTTACA CTAATTATGGAGCAGCCGTGAAGGGGAGAGCTACTA TTTCCCGCGACAACAGCAAAAATACCCTGTACCTGC AGATGAACTCACTGAGAGCTGAAGATACCGCAGTGT ACTATTGTGCCTCTGACATCAGGAGTCGGAATGATT GCTCCTATTTCCTGGGAGGGTGTTCCAGCGGCTTTAT TGACGTGTGGGGTCAGGGCACCCTGGTCACAGTCTC GAG (SEQ ID NO: 234)
12748.15381 VL	GCTAGCCTCTTACGAGCTGACCCAGGACCCAGCAGT GTCCGTCGCCCTGGGCCAGACAGTGAGAATCACTTG

Ab	Trình tự (5′ đến 3′)
	CTCCGGCGGATCCAGCTACAGCTATGGGTGGTTCCA GCAGAAGCCCGGTCAGGCCCCTGTGACCGTCATCTA TGAAAGTAACAATAGGCCATCAGACATTCCCGATCG GTTTTCTGGCTCTAGTTCAGGAAACACAGCTAGTCTG ACCATCACAGGGGCCCAGGCTGAGGACGAAGCTGAT TACTATTGTGGCAATGCAGATTCCAGCTCTGGAATTT TCGGGTCCGGTACTAAAGTCACCGTCCTAGG (SEQ ID NO: 235)
12865.15377 VH	GGCGCGCCGAGGTGCAGCTGCTGGAATCCGGAGGAG GACTGGTCCAGCCAGGTGGATCCCTGCGACTGAGCT GCGCCGCTTCTGGATTCGACTTTAGCGATCACGGGAT GCAGTGGGTGAGACAGGCACCAGGCAAGGGACTGG AGTACGTGGGTGTCATCGACACCACAGGCCGCTATA CATACTATGCACCTGCCGTCAAGGGCAGGGCTACCA TTAGTCGGGACAACTCAAAAAATACACTGTACCTGC AGATGAACTCTCTGAGGGCTGAAGATACTGCAGTGT ACTATTGCGCCAAAACTACCTGCGTGGGAGGGTACC TGTGCAATACCGTCGGAAGTATCGATGCTTGGGGAC AGGGGACACTGGTGACTGTCTCGAG (SEQ ID NO: 244)
12865.15377 VL	GCTAGCCTCCTACGAGCTGACTCAGGACCCAGCAGT GAGCGTCGCCCTGGGCCAGACAGTGAGAATCACTTG CTCTGGCGGAGGGTCCAGCTCTTACTATGGTTGGTAC CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGACCGTCATC TATGACGATACAAACAGGCCAAGTGGAATTCCCGAT CGGTTCTCAGGTAGTTCATCCGGCAATACAGCTTCTC TGACCATCACAGGGGCCCAGGCTGAGGACGAAGCA GATTACTATTGTGGTGGCTATGAAGGAAGCTCTCAC

Ab	Trình tự (5′ đến 3′)
	GCCGGGATTTTTGGAAGTGGGACTAAAGTCACCGTC CTAGG (SEQ ID NO: 245)
12892.15378 VH	GGCGCGCCGAGGTGCAGCTGCTGGAAAGTGGAGGA GGACTGGTCCAGCCAGGTGGAAGCCTGAGACTGTCT TGCGCCGCTAGTGGCTTCGACTTTTCCAGCTACACCA TGCAGTGGGTGAGGCAGGCACCAGGCAAGGGACTG GAGTGGGTGGGCGTCATCTCTAGTACTGGAGGGTCT ACCGGATACGGGCCTGCTGTGAAGGGAAGGGCAAC AATTTCACGGGATAACTCCAAAAATACTCTGTATCTG CAGATGAACAGCCTGAGGGCAGAAGACACAGCCGT GTACTATTGCGTGAAATCAATCTCCGGAGATGCCTG GTCTGTGGACGGGCTGGATGCTTGGGGTCAGGGCAC CCTGGTCACAGTCTCGAG (SEQ ID NO: 254)
12892.15378 VL	GCTAGCCTCATACGAGCTGACCCAGGACCCAGCAGT GTCCGTCGCCCTGGGACAGACAGTGAGAATCACTTG CTCCGGAGGAGGATCCGCCTACGGTTGGTATCAGCA GAAGCCCGGCCAGGCACCTGTGACCGTCATCTACTA TAACAATCAGAGGCCATCTGGCATTCCCGACCGGTT CAGTGGATCCAGCTCTGGGAACACAGCAAGTCTGAC CATCACAGGCGCCCAGGCTGAGGACGAAGCCGATTA CTATTGTGGAAGCTATGATAGTTCAGCTGTGGGGATT TTTGGTTCTGGCACTAAAGTCACCGTCCTAGG (SEQ ID NO: 255)
12796.15376 VH	GGCGCGCCGAGGTGCAGCTGCTGGAAAGTGGAGGA GGACTGGTCCAGCCAGGTGGAAGCCTGAGACTGTCT TGCGCCGCTAGTGGCTTCGACTTTTCCAGCTACACCA TGCAGTGGGTGAGGCAGGCACCAGGCAAGGGACTG GAGTGGGTGGGCGTCATCTCTAGTACTGGAGGGTCT

Ab	Trình tự (5′ đến 3′)
	ACCGGATACGGGCCTGCTGTGAAGGGAAGGGCAAC AATTTCACGGGATAACTCCAAAAATACTCTGTATCTG CAGATGAACAGCCTGAGGGCAGAAGACACAGCCGT GTACTATTGCGTGAAATCAGTCTCCGGAGATGCCTG GTCTGTGGACGGGCTGGATGCTTGGGGTCAGGGCAC CCTGGTCACAGTCTCGAG (SEQ ID NO: 264)
12796.15376 VL	GCTAGCCTCATACGAGCTGACCCAGGACCCAGCAGT GTCCGTCGCCCTGGGCCAGACAGTGAGAATCACTTG CTCCGGAGGAGGATCCGCCTACGGTTGGTATCAGCA GAAGCCCGGCCAGGCACCTGTGACCGTCATCTACTA TAACAATCAGAGGCCATCTGACATTCCCGATCGGTT CAGTGGATCCAGCTCTGGGAACACAGCAAGTCTGAC CATCACAGGCGCCCAGGCTGAGGACGAAGCCGATTA CTATTGTGGAAGCTATGATAGTTCAGCTGTGGGGATT TTTGGTTCTGGCACTAAAGTCACCGTCCTAGG (SEQ ID NO: 265)
12777.15382 VH	GGCGCGCCGAGGTGCAGCTGCTGGAATCCGGAGGAG GACTGGTCCAGCCAGGTGGAAGCCTGCGACTGTCTT GCGCCGCTAGTGGATTCGACTTTTCCAGCTACGGAAT GCAGTGGGTGAGGCAGGCACCAGGCAAGGGACTGG AGTGGGTGGGCGTCATCTCTGGAAGTGGGATTACCA CACTGTACGCACCTGCCGTCAAGGGAAGGGCTACTA TCTCACGGGACAACTCTAAAAATACAGTGTATCTGC AGATGAACTCCCTGAGAGCTGAAGATACCGCAGTCT ACTATTGTACACGCTCACCCTCCATCACAGACGGCTG GACTTATGGAGGGGCCTGGATTGATGCTTGGGGTCA GGGCACTCTGGTGACCGTCTCGAG (SEQ ID NO: 274)

Ab	Trình tự (5′ đến 3′)
12777.15382 VL	GCTAGCCAGCTACGAGCTGACCCAGGACCCAGCAGT GTCCGTCGCCCTGGGCCAGACAGTGAGAATCACTTG CAGTGGCGGAGATGGGTCATACGGTTGGTTCCAGCA GAAGCCCGGACAGGCCCCTGTGACCGTCATCTATGA CAACGATAATAGGCCATCTGACATTCCCGATCGGTTT AGTGGCTCCAGCTCTGGAAACACAGCTTCTCTGACC ATCACAGGGGCCCAGGCTGAGGACGAAGCTGATTAC TATTGTGGCAATGCAGACCTGTCCGGGGGTATTTTCG GCAGCGGAACTAAAGTCACCGTCCTAGG (SEQ ID NO: 275)
12760.15375 VH	GGCGCGCCGAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGAGGAG GACTGGTCCAGCCAGGTGGATCCCTGAGACTGAGCT GCGCCGCTTCTGGATTCACCTTTAGTACATTCAACAT GGTGTGGGTCAGGCAGGCACCTGGAAAGGGACTGG AGTACGTGGCTGAAATCTCCAGCGACGGCTCTTTTAC ATGGTATGCAACTGCCGTCAAGGGCAGGGCCACCAT TAGTCGGGATAACTCAAAAAATACAGTGTACCTGCA GATGAATTCCCTGAGGGCTGAGGACACCGCAGTCTA CTATTGCGCAAAATCCGATTGTTCTAGTTCATACTAT GGATATAGCTGTATCGGGATCATTGACGCTTGGGGT CAGGGCACTCTGGTGACCGTCTCGAG (SEQ ID NO: 284)
12760.15375 VL	GCTAGCCTCCTATGAGCTGACCCAGGACCCAGCAGT GAGCGTCGCCCTGGGCCAGACAGTGAGAATCACTTG CTCCGGCGGAATTAGCGACGATGGCTCTTACTATTAC GGATGGTTCCAGCAGAAGCCCGGACAGGCCCCTGTG ACCGTCATCTATATTAACGACAGGCGGCCAAGTAAT ATCCCCGATAGGTTTTCAGGGTCCAGCTCTGGTAACA

Ab	Trình tự (5′ đến 3′)
	CAGCTTCTCTGACCATTACAGGGGCCCAGGCTGAGG ACGAAGCTGATTATTACTGTGGCTCTTACGATAGTTC AGCAGGGGTGGGTATCTTCGGCAGTGGAACTAAAGT CACCGTCCTAGG (SEQ ID NO: 285)
13112.15380 VH	GGCGCGCCGAGGTGCAGCTGCTGGAAAGTGGAGGA GGACTGGTCCAGCCAGGTGGATCACTGAGACTGTCC TGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTTTCCAGCTACAACA TGTTCTGGGTGCGCCAGGCACCAGGAAAGGGACTGG AGTTTGTCGCTGAAATCTCTGGTAGTAATACTGGAA GCCGAACCTGGTACGCACCTGCCGTGAAGGGCAGGG CTACAATTTCTCGGGACAACAGTAAAAATACTCTGT ATCTGCAGATGAACTCTCTGAGGGCTGAGGATACAG CAGTGTACTATTGTGCAAAATCAATCTACGGAGGGT ATTGCGCCGGTGGCTATTCCTGTGGTGTGGGCCTGAT TGACGCATGGGGACAGGGGACCCTGGTCACAGTCTC GAG (SEQ ID NO: 294)
13112.15380 VL	GCTAGCCTCATACGAGCTGACCCAGGACCCAGCAGT GTCCGTCGCCCTGGGCCAGACAGTGAGAATCACTTG CAGTGGCGGATCCAGCGATTACTATGGGTGGTTCCA GCAGAAGCCCGGTCAGGCCCCTGTGACCGTCATCTA CTATAACAACAAGAGGCCATCTGACATTCCCGATCG GTTTAGTGGCTCTAGTTCAGGAAACACAGCCTCCCTG ACCATTACAGGGGCCCAGGCTGAGGACGAAGCTGAT TACTATTGTGGCAATGCAGACTCCAGCGTGGGAGTC TTCGGGTCTGGTACTAAGGTGACCGTCCTAGG (SEQ ID NO: 295)
12748.16124 VL	GCTAGCCTCTTACGAGCTGACTCAGCCACCTTCCGTG TCCGTGTCCCCAGGACAGACCGCAAGAATCACATGC

Ab	Trình tự (5′ đến 3′)
	AGTGGCGGATCCAGCTACTCATATGGGTGGTTCCAG CAGAAGCCTGGTCAGGCCCCCGTGACAGTCATCTAT GAGAGCAACAATAGGCCTTCTGACATTCCAGAACGG TTTAGTGGCTCTAGTTCAGGAACCACAGTGACTCTGA CCATCAGCGGGGTCCAGGCCGAGGACGAAGCTGATT ACTATTGTGGCAACGCTGATTCCAGCTCTGGAATTTT CGGGTCCGGTACAAAAGTGACTGTCCTAGG (SEQ ID NO: 391)

Bảng 7: Các trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng và nhẹ của kháng thể kháng PD-1

(các CDR được in đậm và in nghiêng)

Ab	Trình tự (Đầu cuối N đến đầu cuối C)
12819.15384 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS***GFTFTRYD***MVWV RQAPGKGLEWVAG***IGDSNKMT***RYAPAVKGRATISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY***CAKGSCIACWDEAGRI DAW***GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 226)
12819.15384 VL	SYELTQDPAVSVALGQTVRITCSGG***GSYDGSSY***YGWYQ QKPGQAPVTVIY***NNN***NRPSDIPDRFSGSSSGNTASLTITG AQAEDEADYY***CGSYDRPETNSDYVGMF***GSGTKVTVL (SEQ ID NO: 227)
12748.15381 12748.16124 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS***GFTFSDYA***MNWV RQAPGKGLEWVAG***IGNDGSYT***NYGAAVKGRATISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY***CASDIRSRNDCSYFLGG CSSGFIDVW***GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 236)

Ab	Trình tự (Đầu cuối N đến đầu cuối C)
12748.15381 VL	SYELTQDPAVSVALGQTVRITCSGG***SSYS***YGWFQQKPG QAPVTVIY***ESN***NRPSDIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAE DEADYY***CGNADSSSGIF***GSGTKVTVL (SEQ ID NO: 237)
12865.15377 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS***GFDFSDHG***MQWV RQAPGKGLEYVGV***IDTTGRYT***YYAPAVKGRATISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYY***CAKTTCVGGYLCNTVGSI DAW***GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 246)
12865.15377 VL	SYELTQDPAVSVALGQTVRITCSGG***GSSSY***YGWYQQKP GQAPVTVIY***DDT***NRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQA EDEADYY***CGGYEGSSHAGIF***GSGTKVTVL (SEQ ID NO: 247)
12892.15378 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS***GFDFSSYT***MQWV RQAPGKGLEWVGV***ISSTGGST***GYGPAVKGRATISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYY***CVKSISGDAWSVDGLDA W***GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 256)
12892.15378 VL	SYELTQDPAVSVALGQTVRITCSGG***GSA***YGWYQQKPG QAPVTVIY***YNN***QRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAE DEADYY***CGSYDSSAVGIF***GSGTKVTVL (SEQ ID NO: 257)
12796.15376 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS***GFDFSSYT***MQWV RQAPGKGLEWVGV***ISSTGGST***GYGPAVKGRATISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYY***CVKSVSGDAWSVDGLDA W***GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 266)
12796.15376 VL	SYELTQDPAVSVALGQTVRITCSGG***GSA***YGWYQQKPG QAPVTVIY***YNN***QRPSDIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAE DEADYY***CGSYDSSAVGIF***GSGTKVTVL (SEQ ID NO: 267)

Ab	Trình tự (Đầu cuối N đến đầu cuối C)
12777.15382 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS***GFDFSSYG***MQWV RQAPGKGLEWVGV***ISGSGITT***LYAPAVKGRATISRDNS KNTVYLQMNSLRAEDTAVYY***CTRSPSITDGWTYGGAW IDAW***GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 276)
12777.15382 VL	SYELTQDPAVSVALGQTVRITCSGG***DGS***YGWFQQKPG QAPVTVIY***DND***NRPSDIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAE DEADYY***CGNADLSGGIF***GSGTKVTVL (SEQ ID NO: 277)
12760.15375 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS***GFTFSTFN***MVWV RQAPGKGLEYVAE***ISSDGSFT***WYATAVKGRATISRDNS KNTVYLQMNSLRAEDTAVYY***CAKSDCSSSYYGYSCIGII DAW***GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 286)
12760.15375 VL	SYELTQDPAVSVALGQTVRITCSGG***ISDDGSYY***YGWFQ QKPGQAPVTVIY***IND***RRPSNIPDRFSGSSSGNTASLTITG AQAEDEADYY***CGSYDSSAGVGIF***GSGTKVTVL (SEQ ID NO: 287)
13112.15380 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS***GFTFSSYN***MFWVR QAPGKGLEFVAE***ISGSNTGSRT***WYAPAVKGRATISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY***CAKSIYGGYCAGGYSCG VGLIDAW***GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 296)
13112.15380 VL	SYELTQDPAVSVALGQTVRITCSGG***SSDY***YGWFQQKPG QAPVTVIY***YNN***KRPSDIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAE DEADYY***CGNADSSVGVF***GSGTKVTVL (SEQ ID NO: 297)
12748.16124 VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGG***SSYS***YGWFQQKPGQ APVTVIY***ESN***NRPSDIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAED EADYY***CGNADSSSGIF***GSGTKVTVL (SEQ ID NO: 392)

Bảng 8: Các trình tự nucleotit miền biến đổi chuỗi nặng và nhẹ của kháng thể kháng LAG-3

Ab	Trình tự (5′ đến 3′)
15646 VH	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTGGGGTGCCGGTCTGCTGAA GCCTTCTGAAACTCTGTCTCTGACTTGTGCCGTCTATGGT GGATCATTCAGCGGCTACTATTGGTCCTGGATCAGGCAG CCCCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAGATCAA CCACCGGGGCTCTACCAACTACAATCCCTCTCTGAAGAG CAGGGTGACCATCTCCGTGGACACATCTAAGAATCAGTT CAGCCTGAAGCTGAGCTCCGTGACCGCCGCTGATACAG CCGTGTACTATTGCACAAGGGGGGAGGAATGGGAGTCA CTGTTCTTTGATTACTGGGGGCAGGGGACACTGGTCACA GTCTCGAGT (SEQ ID NO: 304)
15646 VL	GAAATCGTCCTGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGAGCCTG AGCCCCGGAGAAAGAGCCACCCTGTCCTGCCGAGCAAG CCAGTCCATCAGCTCCTATCTCGCCTGGTATCAGCAGAA ACCAGGCCAGGCTCCCCGGCTGCTGATCTACGGCGCCTC CAACAGAGCTACAGGAATCCCAGCCCGCTTCAGCGGCT CCGGCTCTGGCACAGACTTTACCCTGACAATCTCTAGCC TGGAGCCTGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGCCAGCAGA GATCTAATTGGCCACTGACATTCGGCGGCGGCACACGG GTGGAGATCAAG (SEQ ID NO: 305)
15532 VH	CAGGTTCAGCTGCAGCAGTGGGGCGCCGGCCTGCTGAG ACCAAGCGAGACCCTGTCCCTGACATGCGCCGTGTATG GCGAGAGCTTCTCCGGCTATTACTGGAACTGGATCCGGC AGCCTCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAGATC AATCACTCCGGCTCCACCAATTACAACCCATCCCTGAAG TCTCGGGTGACAATCAGCGTGGATACAAGCAAGACCCA

Ab	Trình tự (5′ đến 3′)
	GTTCAGCCTGAAGCTGAGCTCCGTGACAGCTGCCGATAC CGCCGTGTATTACTGCGCCAGAGGCTGGGACCTGCTGG ATTGGAATGACTACTGGAATGAGTACTGGGGCCAGGGG ACCCTGGTGACCGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 314)
15532 VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCTCTG TCCCCTGGCGAGCGGGCCACCCTGTCCTGTAGAGCTTCT CAGTCCGTGTCTTCCTACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAG CCAGGACAGGCCCCAAGACTGCTGATCTATGACGCTTCC AATCGGGCTACCGGCATCCCAGCTCGCTTTAGCGGCTCC GGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCTCCCTG GAGCCAGAGGATTTTGCCGTGTATTACTGTCAGCAGAG GTCCAATTGGCCACTGACATTTGGCGGCGGCACAAAGG TTGAGATCAAG (SEQ ID NO: 315)
15723 VH	CAGGTTCAGCTGCAGCAGTGGGGCGCTGGCCTGCTGAA GCCCTCTGAGACCCTGTCTCTGACCTGTGCCGTGTATGG CGGCAGCTTCTCCGGCTATTACTGGAACTGGATCCGCCA GCCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAGATCA ACCACTCCGGCTCTACCAACTACAATCCTTCTCTGAAGT CCAGGGTGACAATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAG TTTAGCCTGAAGCTGTCCAGCGTGACAGCTGCCGATACA GCCGTGTATTACTGCGCCAGAGGCGAGGATTGGGGCGA GAGCTTCTTTGATTACTGGGGCCAGGGGACCCTGGTGAC CGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 324)
15723 VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCTCTG TCCCCTGGCGAGCGGGCCACCCTGAGCTGTCGGGCCTCC CAGTCCGTGAGCTCCTACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAG CCAGGACAGGCCCCAAGACTGCTGATCTACGCCGCTTCC AATCGGGCCACCGGCATCCCCGCCAGATTTTCCGGCTCT

Ab	Trình tự (5′ đến 3′)
	GGCTCCGGCACCGATTTCACCCTGACAATCAGCTCCCTG GAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGAG GTCTAATTGGCCACTGACATTTGGCGGCGGCACCAAGGT TGAGATCAAG (SEQ ID NO: 325)
15595 VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGAGCTTCTGTGAAGGTTTCCTGTAAGGTTTCCGG CTATAGCCTGACCGAGATCTCTATGCACTGGGTACGGCA AGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCTTTG ACCCAGAGGATGGCGAGACCATCTACGCTCAGAGGTTT CAGGGGCGCGTGATCATGACCGAGGATACCAGCACCGA TACCGCCTACATGGAGCTGTCCAGCCTGAGATCCGAGG ATACCGCCGTGTATTACTGCGCTACTGGTGGCTGGGGCC CCAATTGGTTCGATCCTTGGGGCCAGGGGACCCTGGTGA CCGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 334)
15595 VL	GACATCCAGATGACACAGTCTCCTTCCTCTGTGAGCGCC TCTGTGGGCGACCGCGTGACCATCACATGCCGCGCTTCC CAGGGGATCTCTTCCTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAAG CCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTATGCTGCCAGC AGCCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAGGTTTAGCGGCTCC GGCTCCGGCACCGACTTTACACTGACAATCAGCTCCCTG CAGCCCGAGGATTTTGCCACCTATTACTGTCAGCAGGCG AATTCCTTCCCTTTTACATTCGGCCCTGGCACCAAGGTT GATATCAAG (SEQ ID NO: 335)
15431 VH	CAGGTTCAGCTGCAGCAGTCCGGCCCCGGCCTGGTGAA GCCAAGCCAGACCCTGTCTCTGACATGCGCCATCTCCGG CGACAGCGTGTCCTCTAACTCCGCCGCTTGGAATTGGAT CCGGCAGTCTCCATCCAGAGGCCTGGAGTGGCTGGGCA GAACCTATTACCGGTCCAAGTGGTACAACGATTATGCCG

Ab	Trình tự (5′ đến 3′)
	TGTCCGTGAAGAGCAGAATCACCATCAACCCTGATACC AGCAAGAACCAGTTCAGCCTGCAGCTGAATTCCGTGAC CCCAGAGGATACAGCCGTGTATTACTGTGCTAGGGACG ATGATTGGAATGACTTCGATTACTGGGGCCAGGGGACC CTGGTGACAGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 344)
15431 VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCAGCTACACTGTCCCTG TCTCCCGGCGAGCGGGCCACCCTGAGCTGTAGAGCTTCC CAGTCCGTGTCTTCCTATCTGGCTTGGTATCAGCAGAAG CCAGGACAGGCCCCAAGGCTGCTGATCTACGACGCCTC CAATAGAGCCACCGGCATCCCAGCTAGATTTTCTGGCTC CGGCTCCGGCACCGATTTCACACTGACCATCTCTAGCCT GGAGCCAGAGGATTTTGCTGTATATTACTGCCAGCAGCG CAGCAACTGGCCCCTGACATTTGGCGGCGGCACCAAGG TTGAGATCAAG (SEQ ID NO: 345)
15572 VH	CAGCTGCAGCTGCAGGAAAGCGGCCCCGGCCTGGTGAA GCCCTCTGAGACCCTGTCCCTGACATGCACCGTGAGCGG CGATTCCATCAGCTCTTCCAGCTATTACTGGGGCTGGAT CCGGCAGCCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCA GCATCTTCTACTCCGGCAATACATATTATAATCCTTCTCT GAAGAGCAGGGTGACAATCAGCGTGGATACCTCCAAGA ATCAGTTTAGCCTGAAGCTGAGCTCCGTGACAGCTGCCG ATACAGCCGTGTATTACTGCGCTAGGGAGGACGATTTTC TGACCGATTATTACGGCGCTTTCGACATCTGGGGCCAGG GGACAATGGTGACAGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 354)
15572 VL	GATATCCAGATGACCCAGTCTCCAAGCACCCTGAGCGC CTCTGTGGGCGATCGGGTGACCATCACATGTCGGGCTTC TCAGTCCATCAGCAGCTGGCTGGCTTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACAAGGCCT

Ab	Trình tự (5′ đến 3′)
	CTTCCAGCGAGAGCGGCGTGCCATCCAGGTTTAGCGGCT CCGGCTCCGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCTCTTCCC TGCAGCCCGATGACTTTGCCACCTACTACTGTCAGCAGT ACAATTCCTATCTGACATTCGGCGGCGGCACCAAGGTTG AGATCAAG (SEQ ID NO: 355)
15011 VH	GAGGTGCAGCTGCTGGAATCCGGAGGAGGACTGGTCCA GCCAGGTGGATCCCTGCGACTGAGCTGCGCCGCTTCTGG CTTCGACTTTAGAAGCTACGCAATGATGTGGGTCCGCCA GGCACCAGGAAAGGGACTGGAGTGGGTGGGAGGGATC AACGGTGAAGTCGGTGGCTCTAATACATACTATGCACCT GCCGTCAAGGGAAGGGCTACTATTAGTCGGGACAACTC AAAAAATACCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGGG CCGAGGATACCGCCGTGTACTATTGCGTGAAAGGTGCT GGCGCATGCGGCATCTGTAATGACGATATTGATGCATG GGGACAGGGGACCCTGGTGACAGTCTCGAGT (SEQ ID NO: 364)
15011 VL	AGTTATGAGCTGACTCAGGACCCAGCAGTGTCAGTCGC CCTGGGCCAGACAGTGAGAATCACTTGCAGTGGGGCTG GTTCATATGCAGGCTCCTACTATTACGGATGGCACCAGC AGAAGCCCGGACAGGCACCTGTGACAGTCATCTACGAC AACGATAAAAGGCCAAGCAATATTCCCGACCGGTTCTC TGGGTCCAGCTCTGGTAACACCGCCTCCCTGACCATTAC TGGGGCCCAGGCTGAGGACGAAGCTGATTATTACTGTG GCTCTACAAACGATAATGACGATGGCGGACTGTTTGGCT CCGGAACTAAGGTCACCGTCCTA (SEQ ID NO: 365)

Bảng 9: Các trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng và nhẹ của kháng thể kháng LAG-3

(các CDR được in đậm và in nghiêng)

Ab	Trình tự (Đầu cuối N đến đầu cuối C)
15646 VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY***GGSFSGYY***WSWIRQP PGKGLEWIGE***INHRGST***NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY***CTRGEEWESLFFDYW***GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 306)
15646 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS***QSISSY***LAWYQQKPGQ APRLLIY***GAS***NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YY***CQQRSNWPLTF***GGGTRVEIK (SEQ ID NO: 307)
15532 VH	QVQLQQWGAGLLRPSETLSLTCAVY***GESFSGYY***WNWIRQP PGKGLEWIGE***INHSGST***NYNPSLKSRVTISVDTSKTQFSLKLS SVTAADTAVYY***CARGWDLLDWNDYWNEYW***GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 316)
15532 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS***QSVSSY***LAWYQQKPGQ APRLLIY***DAS***NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YY***CQQRSNWPLTF***GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 317)
15723 VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY***GGSFSGYY***WNWIRQP PGKGLEWIGE***INHSGST***NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYY***CARGEDWGESFFDYW***GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 326)
15723 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS***QSVSSY***LAWYQQKPGQ APRLLIY***AAS***NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY Y***CQQRSNWPLTF***GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 327)
15595 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVS***GYSLTEIS***MHWVRQA PGKGLEWMGG***FDPEDGET***IYAQRFQGRVIMTEDTSTDTAY MELSSLRSEDTAVYY***CATGGWGPNWFDPW***GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 336)

Ab	Trình tự (Đầu cuối N đến đầu cuối C)
15595 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS***QGISSW***LAWYQQKPG KAPKLLIY***AAS***SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YY***CQQANSFPFTF***GPGTKVDIK (SEQ ID NO: 337)
15431 VH	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAIS***GDSVSSNSA***AWNWIRQ SPSRGLEWLGR***TYYRSKW***YNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFS LQLNSVTPEDTAVYY***CARDDDWNDFDYW***GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 346)
15431 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS***QSVSSY***LAWYQQKPGQ APRLLIY***DAS***NRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV YY***CQQRSNWPLTF***GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 347)
15572 VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS***GDSISSSSYY***WGWIRQPP GKGLEWIGS***IFYSGNT***YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYY***CAREDDFLTDYYGAFDIW***GQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 356)
15572 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS***QSISSW***LAWYQQKPG KAPKLLIY***KAS***SSESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFAT YY***CQQYNSYLTF***GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 357)
15011 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS***GFDFRSYA***MMWVRQA PGKGLEWVGG***INGEVGGSNT***YYAPAVKGRATISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYY***CVKGAGACGICNDDIDAW***GQGTL VTVSS (SEQ ID NO: 366)
15011 VL	SYELTQDPAVSVALGQTVRITCSGA***GSYAGSY***YYGWHQQKP GQAPVTVIY***DND***KRPSNIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED EADYY***CGSTNDNDDGGLF***GSGTKVTVL (SEQ ID NO: 367)

Yêu cầu bảo hộ

1. Hỗn hợp kháng thể bao gồm kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó và kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trong đó

kháng thể kháng TIM-3 bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng (VH) với các vùng xác định bổ sung chuỗi nặng (H-CDR) 1-3 có chứa các trình tự axit amin như được thể hiện trong các SEQ ID NO: 8-10, tương ứng, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) với các vùng xác định bổ sung chuỗi nhẹ (L-CDR) 1-3 có chứa các trình tự axit amin như được thể hiện trong các SEQ ID NO: 11-13, tương ứng; và

kháng thể kháng PD-1

a) bao gồm VH với H-CDR1-3 có chứa các trình tự axit amin như được thể hiện trong các SEQ ID NO: 228-230, tương ứng, và VL với L-CDR1-3 có chứa các trình tự axit amin như được thể hiện trong các SEQ ID NO: 231-233, tương ứng;

b) là pembrolizumab; hoặc

c) là nivolumab.

2. Hỗn hợp kháng thể bao gồm kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó và kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trong đó kháng thể kháng TIM-3 bao gồm VH có chứa trình tự axit amin như được thể hiện trong SEQ ID NO: 7 và VL có chứa trình tự axit amin như được thể hiện trong SEQ ID NO: 4; và kháng thể kháng PD-1 bao gồm VH có chứa trình tự axit amin như được thể hiện trong SEQ ID NO: 226 và VL có chứa trình tự axit amin như được thể hiện trong SEQ ID NO: 227.

3. Hỗn hợp kháng thể bao gồm kháng thể kháng TIM-3 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó và kháng thể kháng PD-1 hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, trong đó kháng thể kháng TIM-3 bao gồm VH có chứa trình tự axit amin như được thể hiện trong SEQ ID NO: 7 và VL có chứa trình tự axit amin như được thể hiện

trong SEQ ID NO: 4, và kháng thể kháng PD-1 là pembrolizumab hoặc nivolumab.

4. Hỗn hợp kháng thể bao gồm

kháng thể kháng TIM-3 có chuỗi nặng (HC) có VH và các trình tự axit amin vùng hằng định như được thể hiện trong SEQ ID NO: 7 và 377, tương ứng; và chuỗi nhẹ (LC) có VL và các trình tự axit amin vùng hằng định như được thể hiện trong SEQ ID NO: 4 và 378, tương ứng; và

kháng thể kháng PD-1 có HC có VH và các trình tự axit amin vùng hằng định như được thể hiện trong SEQ ID NO: 226 và 375, tương ứng; và LC có VL và các trình tự axit amin vùng hằng định như được thể hiện trong SEQ ID NO: 227 và 379, tương ứng.

5. Hỗn hợp kháng thể bao gồm

kháng thể kháng TIM-3 có chuỗi nặng (HC) có VH và các trình tự axit amin vùng hằng định như được thể hiện trong SEQ ID NO: 7 và 377, tương ứng; và chuỗi nhẹ (LC) có VL và các trình tự axit amin vùng hằng định như được thể hiện trong SEQ ID NO: 4 và 378, tương ứng; và

pembrolizumab.

6. Hỗn hợp kháng thể bao gồm

kháng thể kháng TIM-3 có chuỗi nặng (HC) có VH và các trình tự axit amin vùng hằng định như được thể hiện trong SEQ ID NO: 7 và 377, tương ứng; và chuỗi nhẹ (LC) có VL và các trình tự axit amin vùng hằng định như được thể hiện trong SEQ ID NO: 4 và 378, tương ứng; và

nivolumab.

7. Dược phẩm bao gồm hỗn hợp kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.

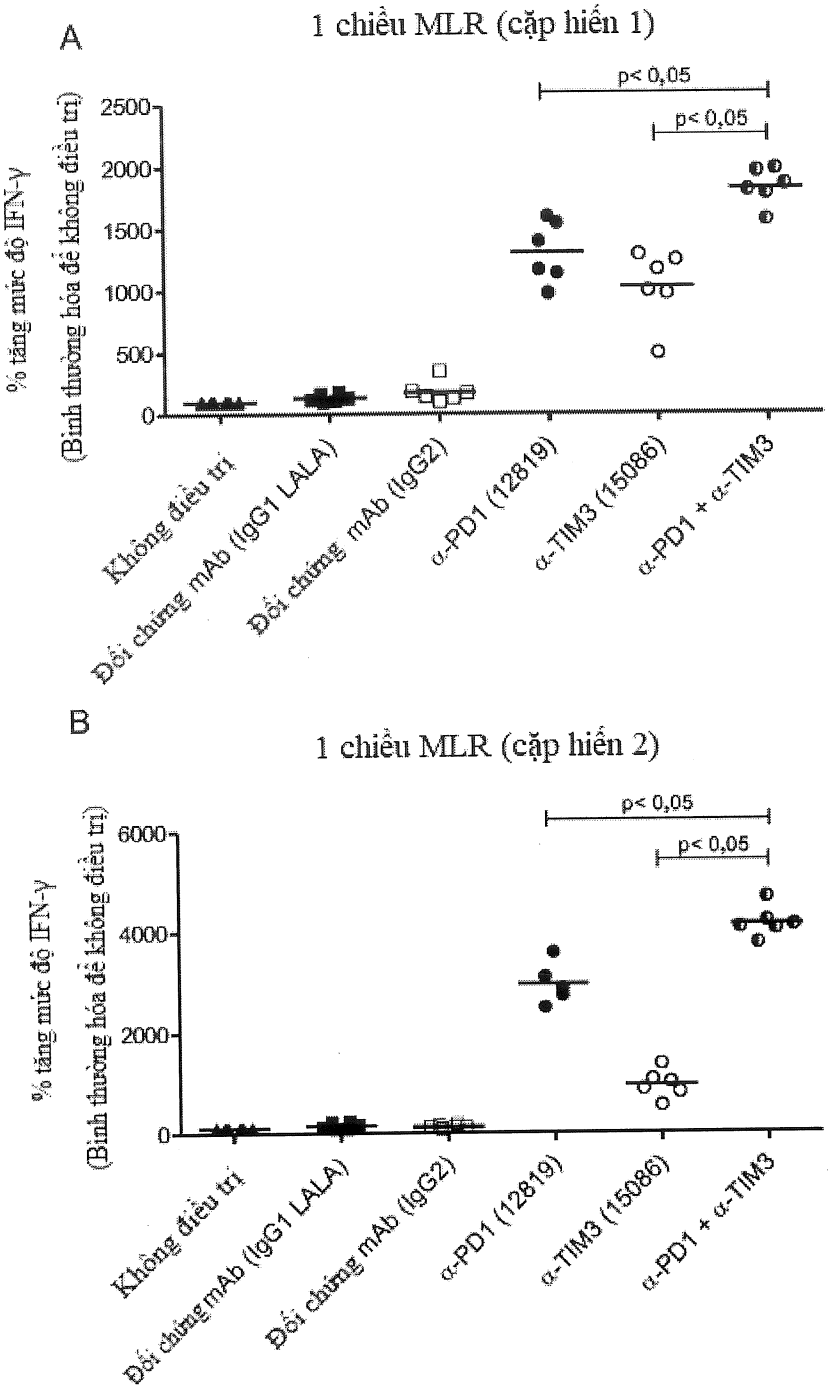
8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó các kháng thể trong chế phẩm này có mặt với lượng bằng nhau.

9. Dược phẩm theo điểm 7, còn bao gồm tác nhân hóa trị liệu, tác nhân chống ung thư, hoặc tác nhân chống tạo mạch.

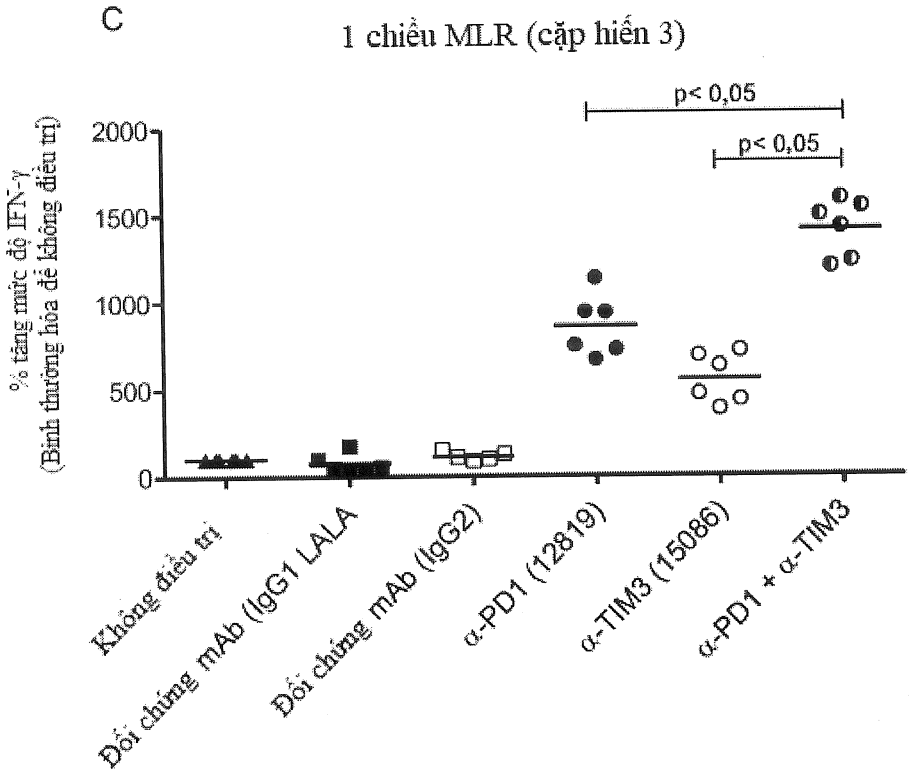
10. Dược phẩm theo điểm 7, còn bao gồm irinotecan.

11. Kháng thể đa đặc hiệu bao gồm các phần liên kết kháng nguyên của kháng thể kháng TIM-3 và kháng thể kháng PD-1 như đã nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.

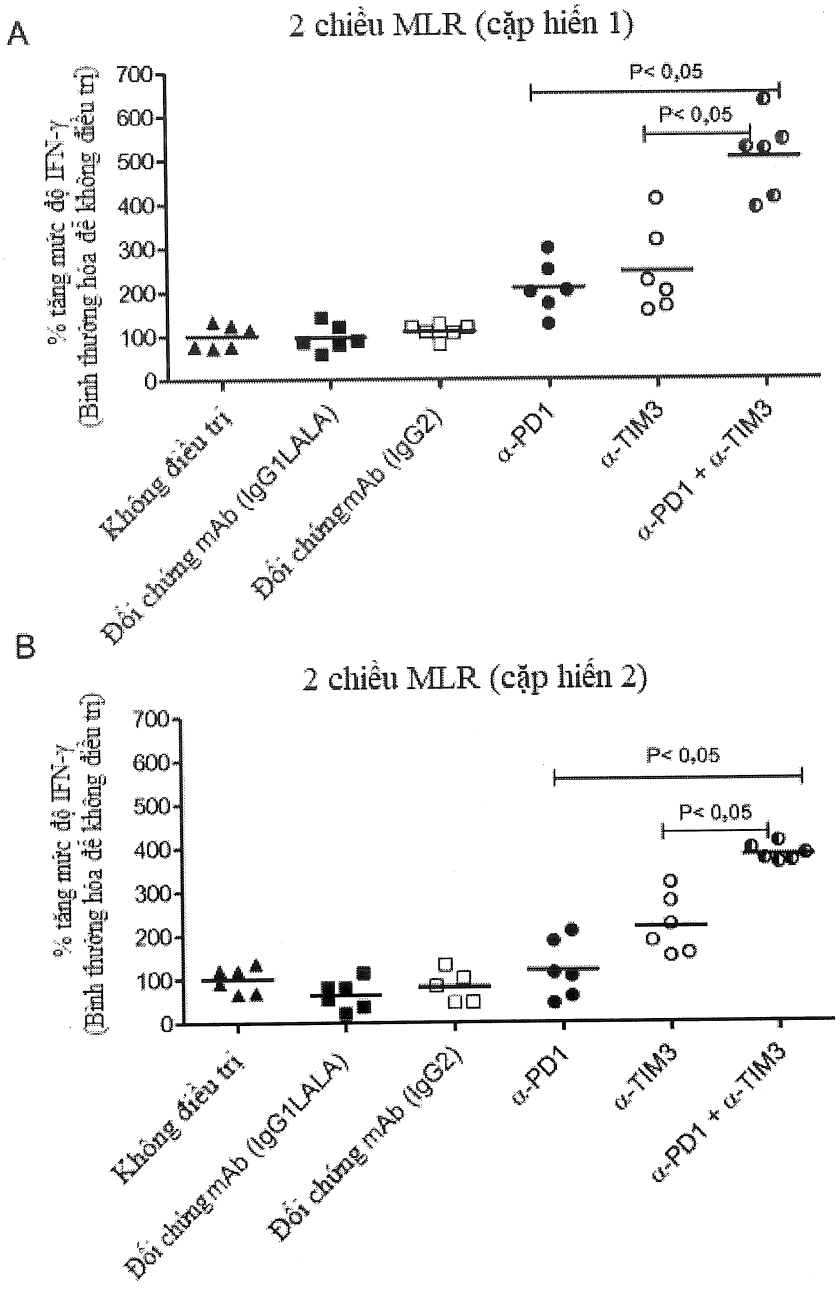
Hình 1


A
1 chiều MLR (cặp hiến 1)
% tăng mức độ IFN-γ
(Bình thường hóa để không điều trị)
2500
2000
1500
1000
500
0
p< 0,05
p< 0,05
Không điều trị
Đối chứng mAb (IgG1 LALA)
Đối chứng mAb (IgG2)
α-PD1 (12819)
α-TIM3 (15086)
α-PD1 + α-TIM3
B
1 chiều MLR (cặp hiến 2)
% tăng mức độ IFN-γ
(Bình thường hóa để không điều trị)
6000
4000
2000
0
p< 0,05
p< 0,05
Không điều trị
Đối chứng mAb (IgG1 LALA)
Đối chứng mAb (IgG2)
α-PD1 (12819)
α-TIM3 (15086)
α-PD1 + α-TIM3

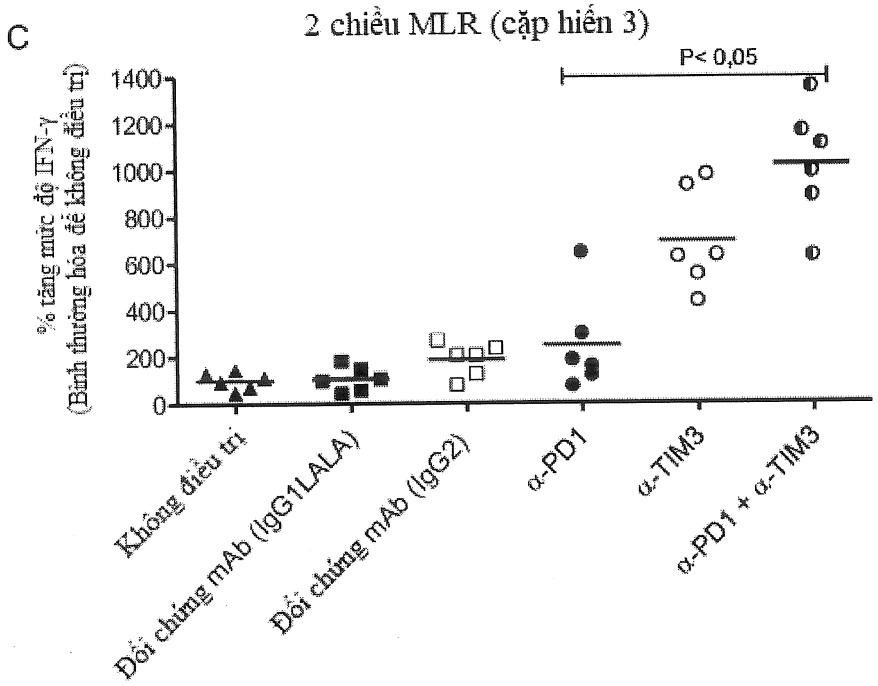
Hình 1 (tiếp)


C
1 chiều MLR (cặp hiến 3)
% tăng mức độ IFN-γ
(Bình thường hóa để không điều trị)
2000
1500
1000
500
0
p< 0,05
p< 0,05
Không điều trị
Đối chứng mAb (IgG1 LALA
Đối chứng mAb (IgG2)
α-PD1 (12819)
α-TIM3 (15086)
α-PD1 + α-TIM3

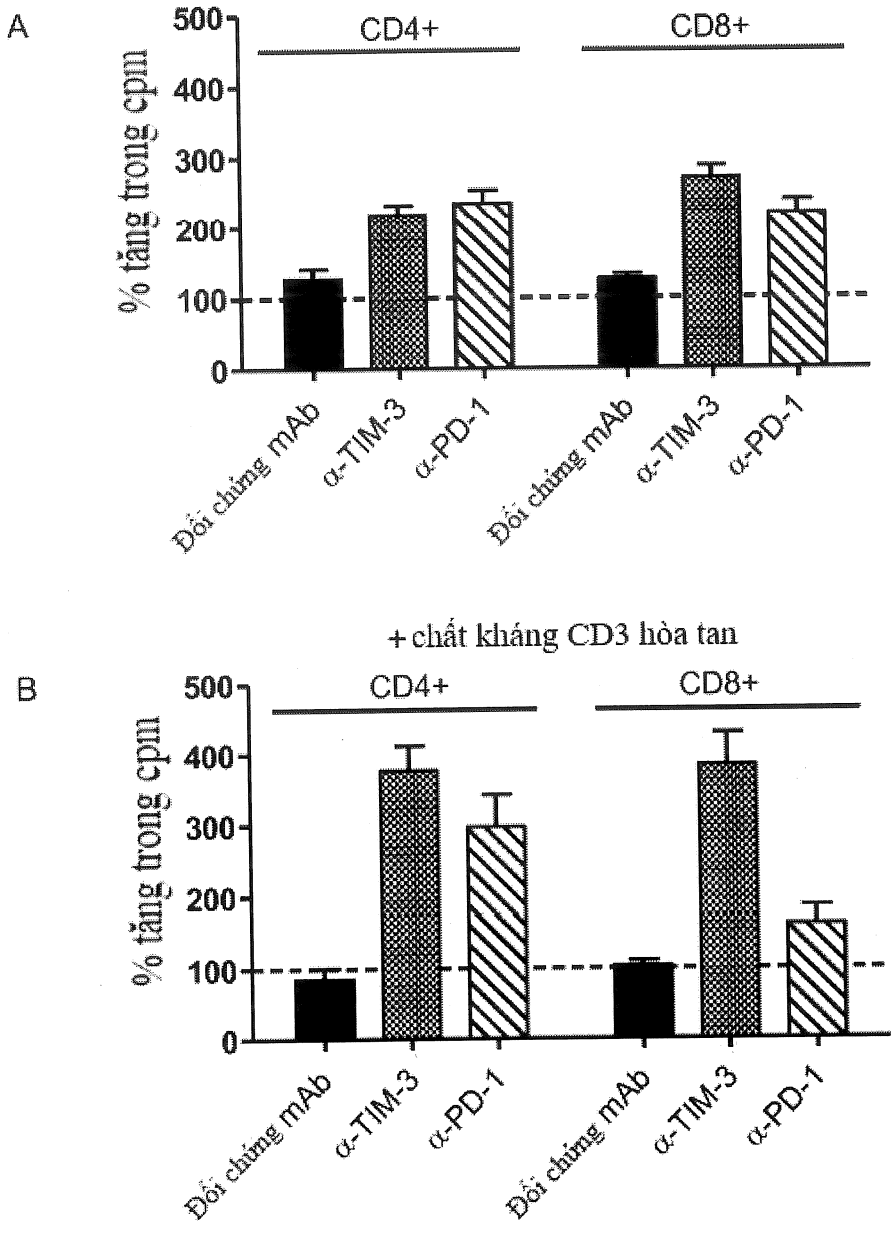
Hình 2


A
2 chiều MLR (cặp hiến 1)
% tăng mức độ IFN-γ
(Bình thường hóa để không điều trị)
700
600
500
400
300
200
100
0
P< 0,05
P< 0,05
Không điều trị
Đối chứng mAb (IgG1LALA)
Đối chứng mAb (IgG2)
α-PD1
α-TIM3
α-PD1 + α-TIM3
B
2 chiều MLR (cặp hiến 2)
% tăng mức độ IFN-γ
(Bình thường hóa để không điều trị)
700
600
500
400
300
200
100
0
P< 0,05
P< 0,05
Không điều trị
Đối chứng mAb (IgG1LALA)
Đối chứng mAb (IgG2)
α-PD1
α-TIM3
α-PD1 + α-TIM3

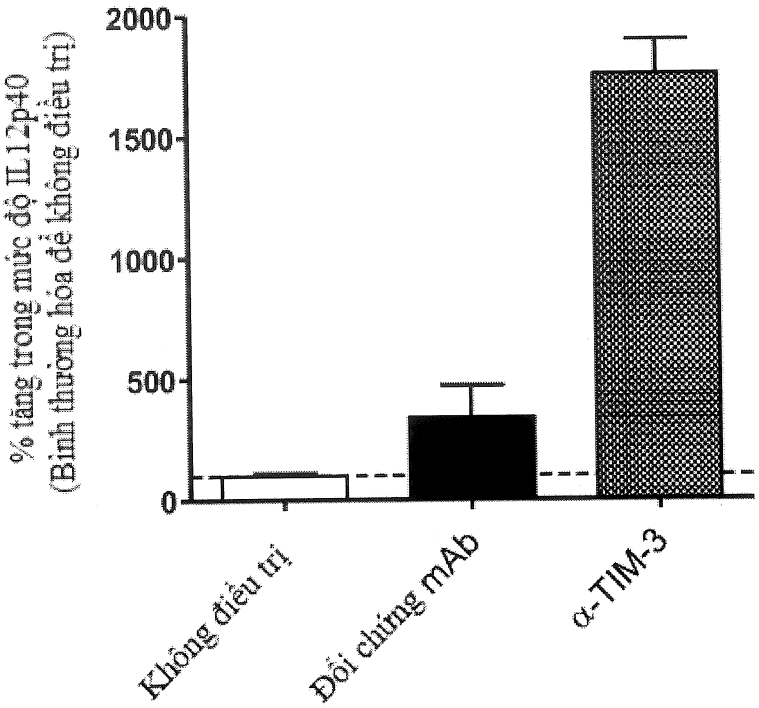
Hình 2 (tiếp)


C
2 chiều MLR (cặp hiến 3)
P< 0,05
% tăng mức độ IFN-γ
(Bình thường hóa để không điều trị)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Không điều trị
Đối chứng mAb (IgG1LALA)
Đối chứng mAb (IgG2)
α-PD1
α-TIM3
α-PD1 + α-TIM3

Hình 3

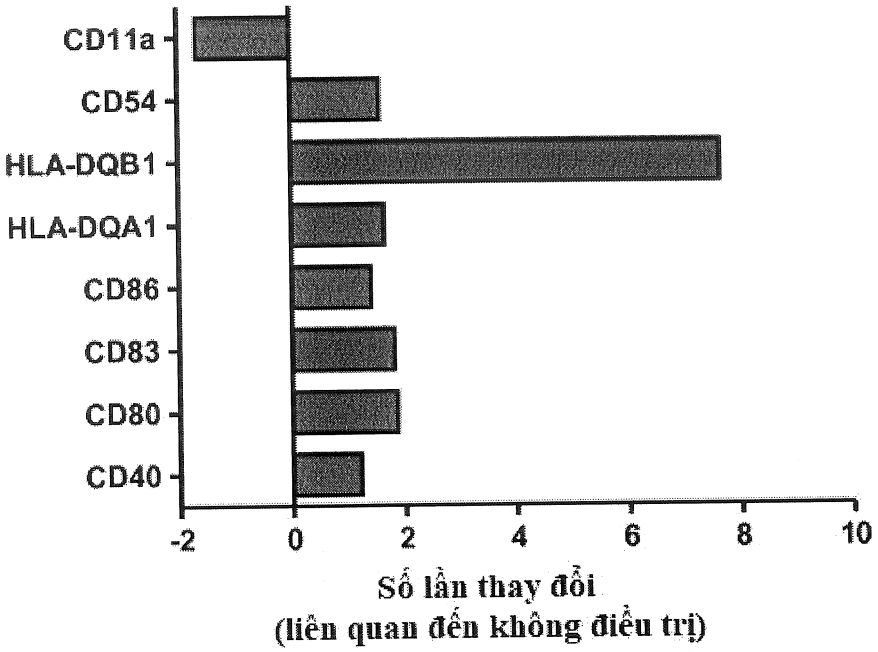

A
CD4+
CD8+
% tăng trong cpm
500
400
300
200
100
0
Đối chứng mAb
α-TIM-3
α-PD-1
Đối chứng mAb
α-TIM-3
α-PD-1
B
+ chất kháng CD3 hòa tan
CD4+
CD8+
% tăng trong cpm
500
400
300
200
100
0
Đối chứng mAb
α-TIM-3
α-PD-1
Đối chứng mAb
α-TIM-3
α-PD-1

Hình 4

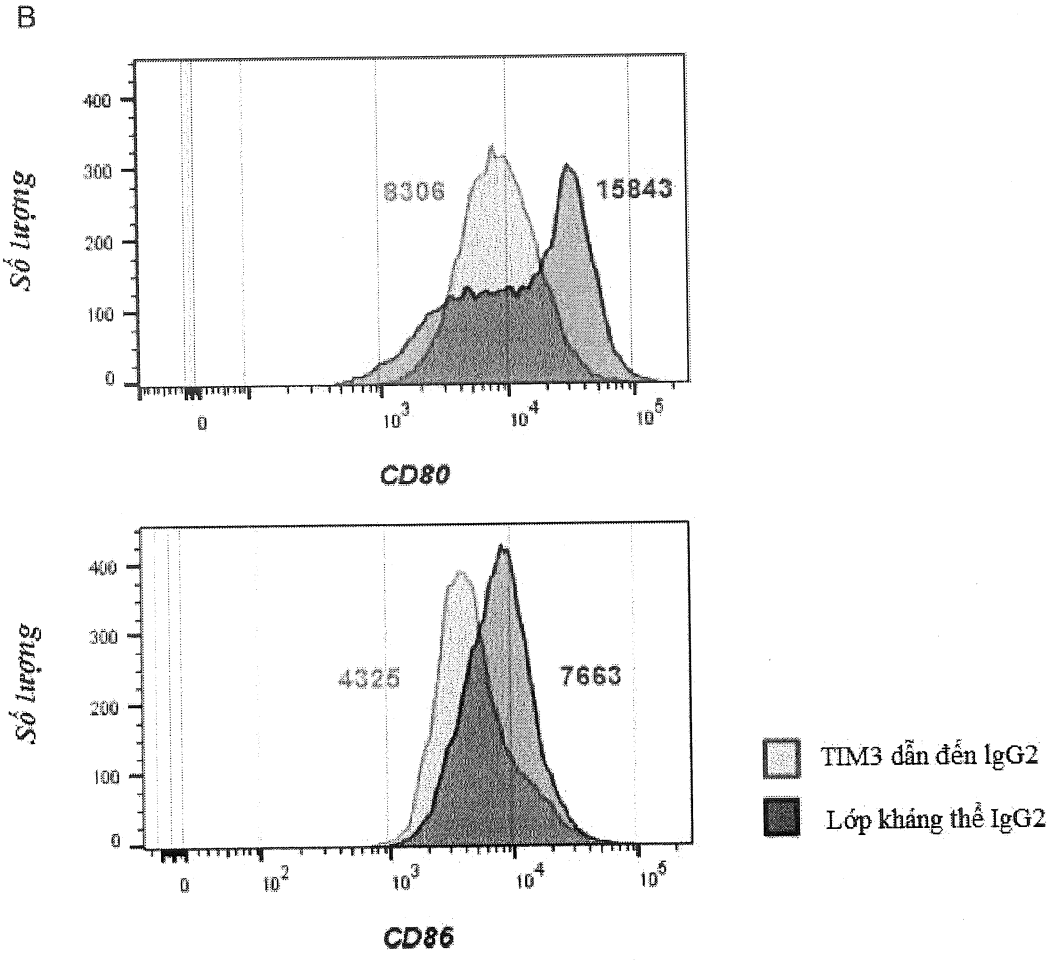

% tăng trong mức độ IL12p40
(Bình thường hóa để không điều trị)
2000
1500
1000
500
0
Không điều trị
Đối chứng mAb
α-TIM-3

Hình 5

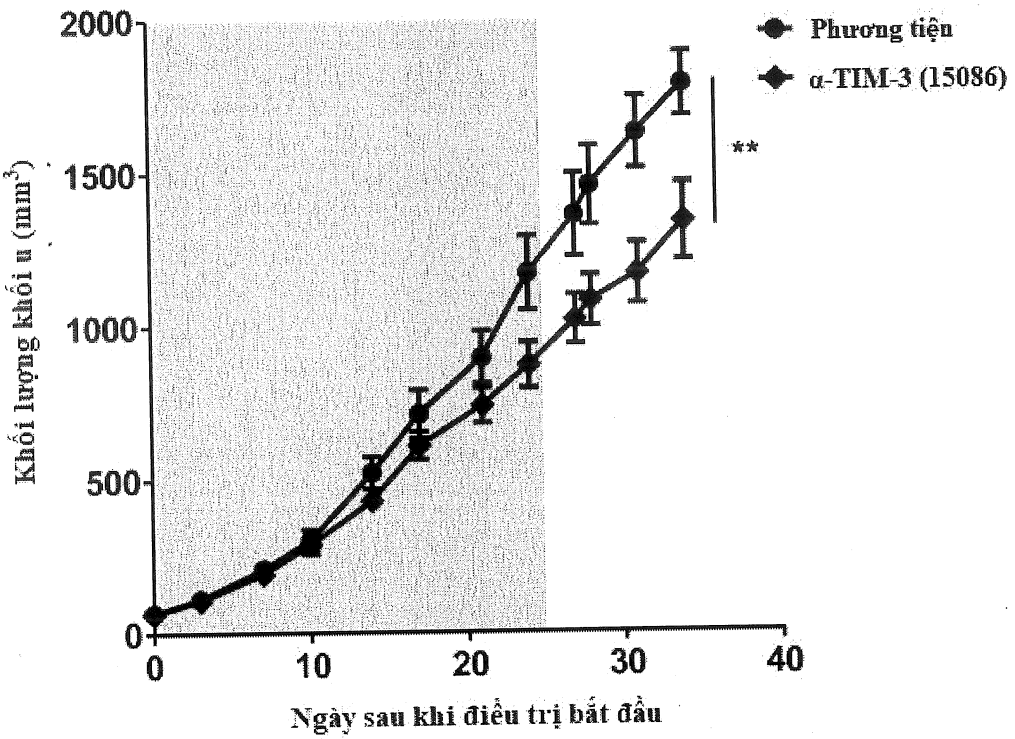
A


CD11a
CD54
HLA-DQB1
HLA-DQA1
CD86
CD83
CD80
CD40
-2
0
2
4
6
8
10
Số lần thay đổi
(liên quan đến không điều trị)

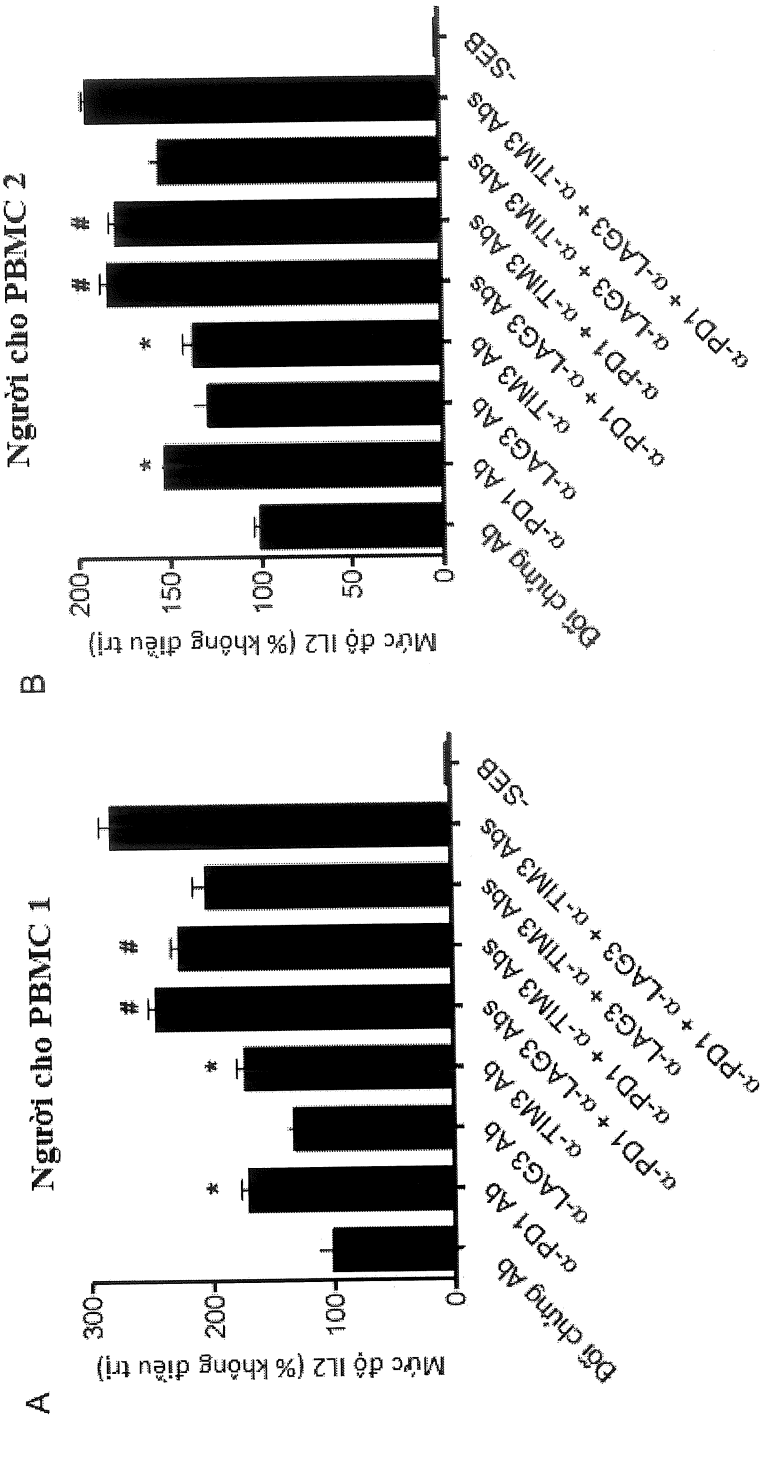
Hình 5 (tiếp)


B
Số lượng
8306
15843
CD80
Số lượng
4325
7663
CD86
TIM3 dẫn đến lgG2
Lớp kháng thể IgG2

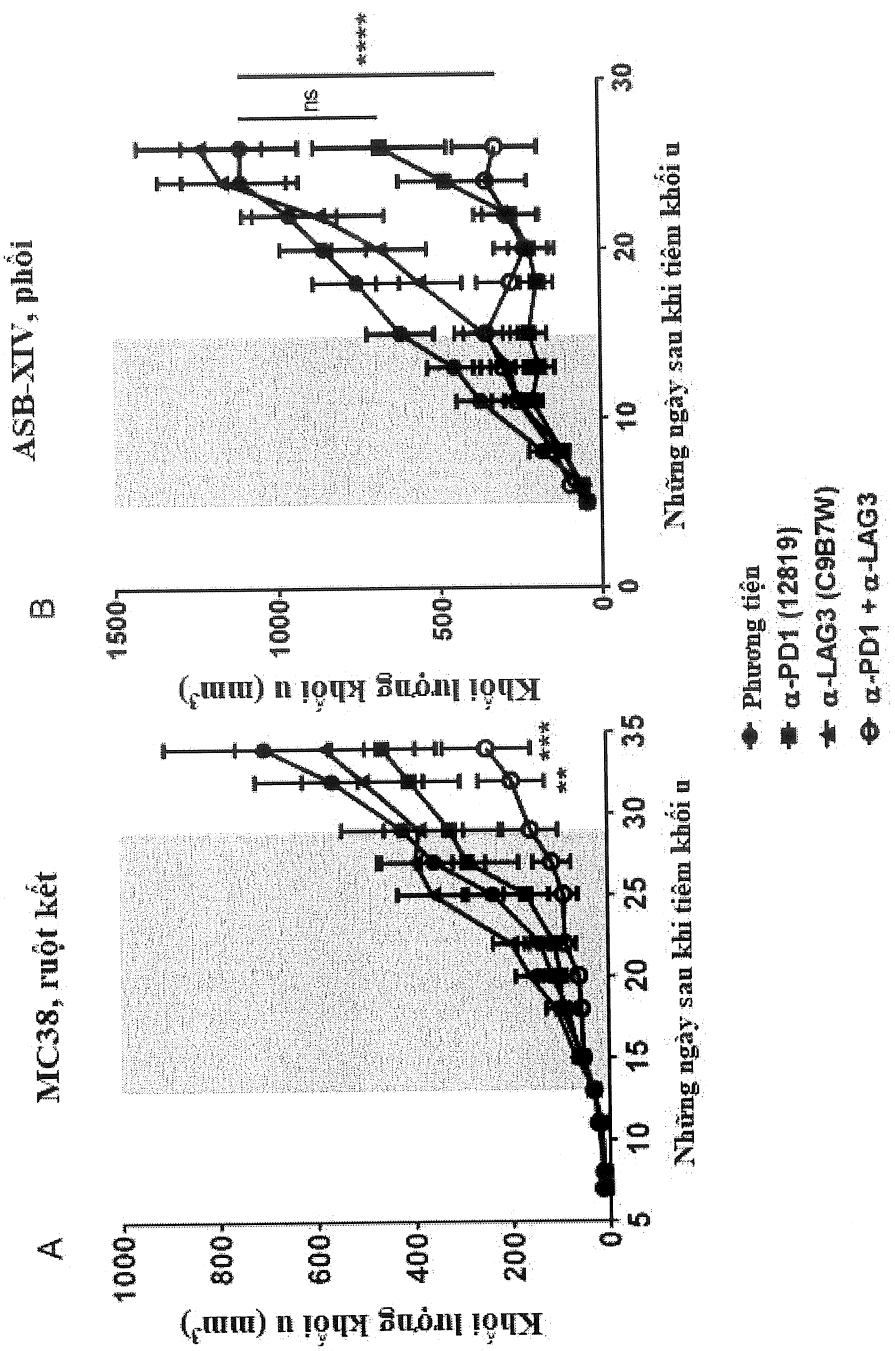
Hình 6


2000
1500
1000
500
0
Khối lượng khối u (mm3)
0
10
20
30
40
Ngày sau khi điều trị bắt đầu
Phương tiện
α-TIM-3 (15086)
**

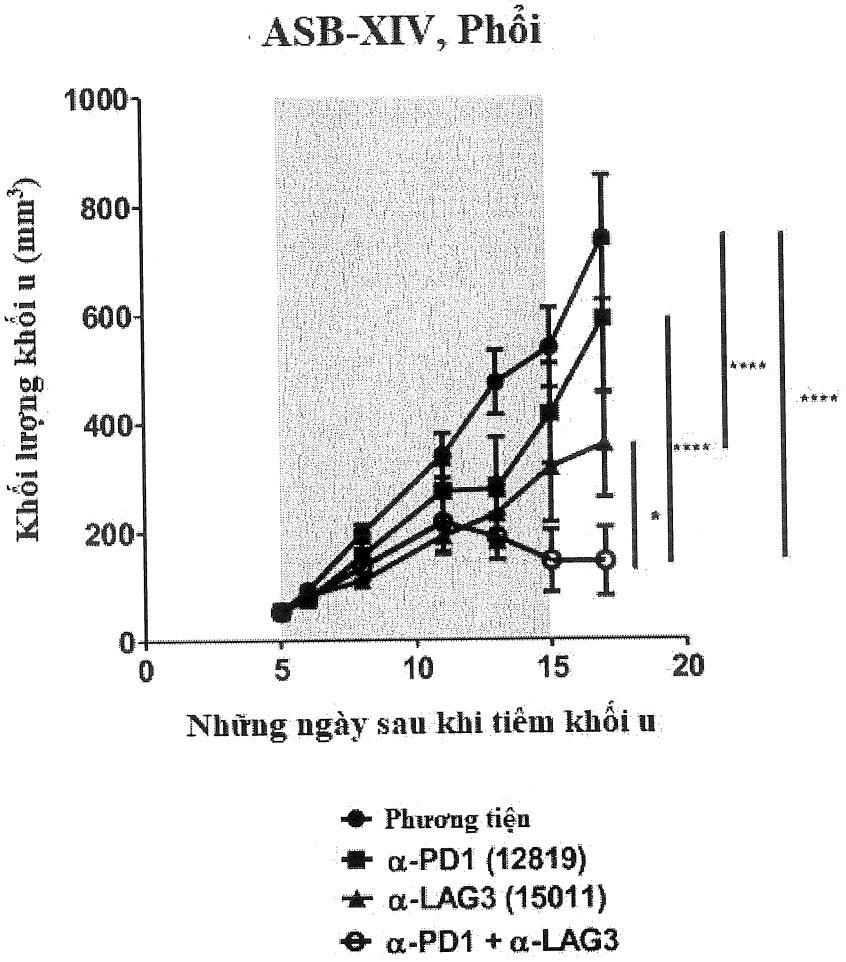
Hình 7


A
Người cho PBMC 1
Mức độ IL2 (% không điều trị)
300
200
100
0
Đối chứng Ab
α-PD1 Ab
α-LAG3 Ab
α-TIM3 Ab
α-PD1 + α-LAG3 Abs
α-PD1 + α-TIM3 Abs
α-LAG3 + α-TIM3 Abs
α-PD1 + α-LAG3 + α-TIM3 Abs
-SEB
B
Người cho PBMC 2
Mức độ IL2 (% không điều trị)
200
150
100
50
0
Đối chứng Ab
α-PD1 Ab
α-LAG3 Ab
α-TIM3 Ab
α-PD1 + α-LAG3 Abs
α-PD1 + α-TIM3 Abs
α-LAG3 + α-TIM3 Abs
α-PD1 + α-LAG3 + α-TIM3 Abs
-SEB

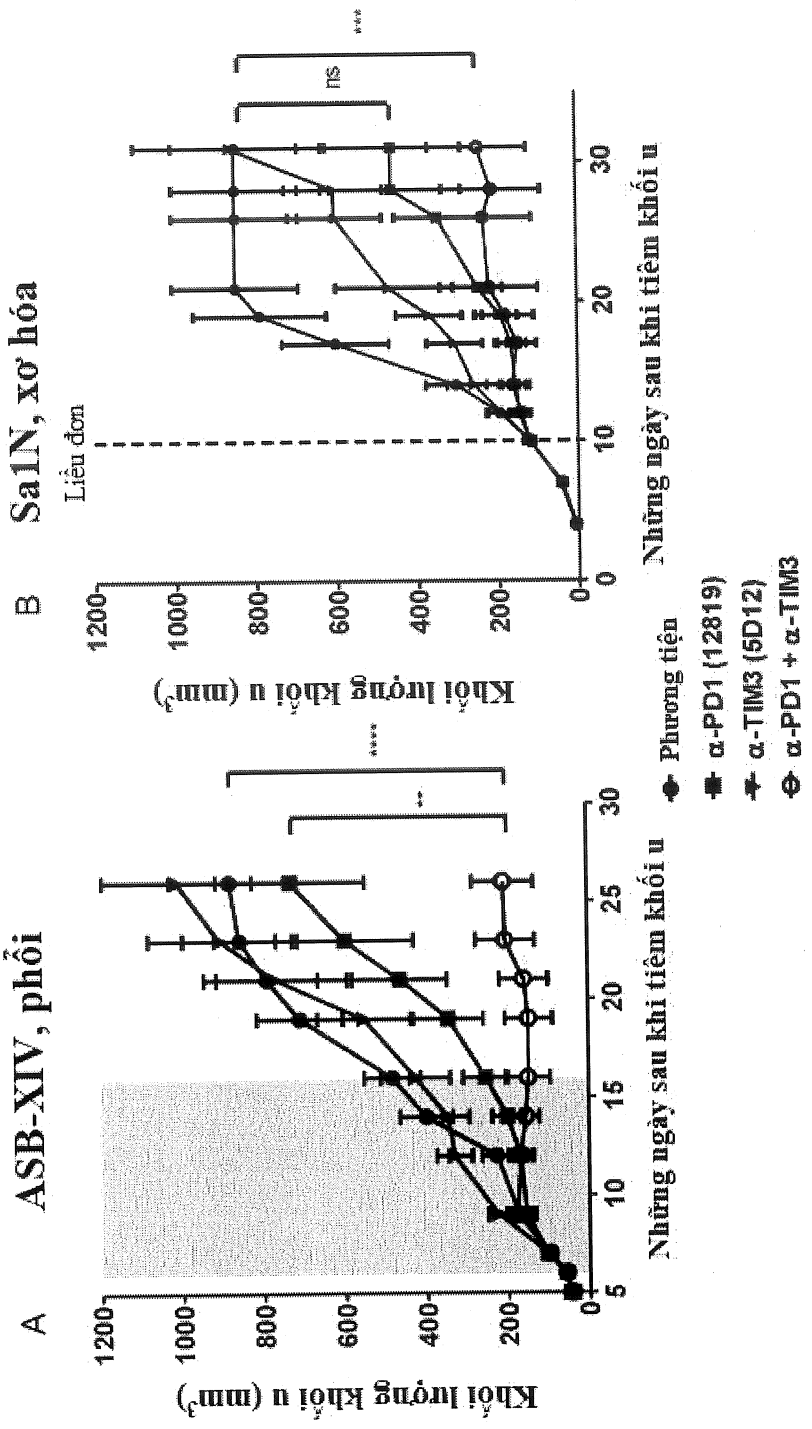
Hình 8


A
MC38, ruột kết
Khối lượng khối u (mm³)
Những ngày sau khi tiêm khối u
B
ASB-XIV, phổi
ns
****
Phương tiện
α-PD1 (12819)
α-LAG3 (C9B7W)
α-PD1 + α-LAG3

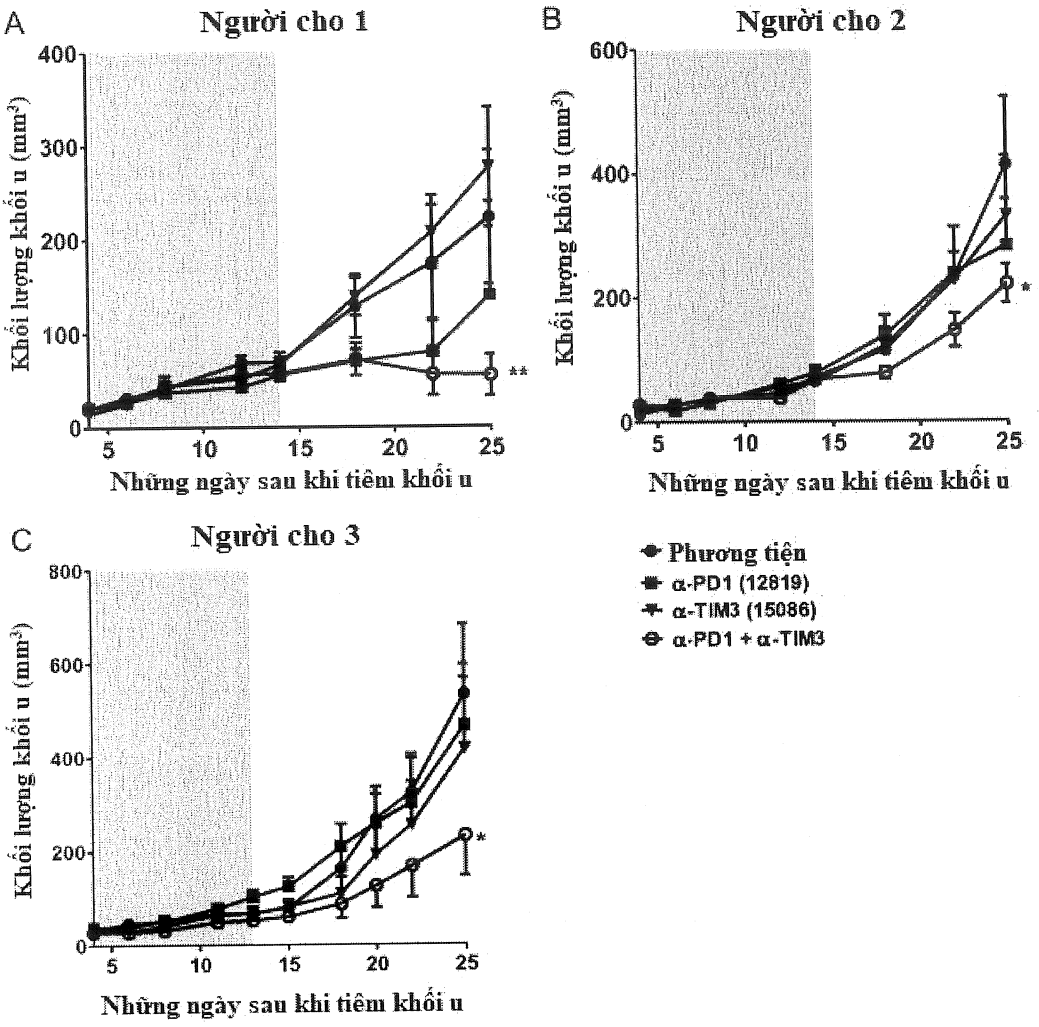
Hình 9


ASB-XIV, Phổi
Khối lượng khối u (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
Những ngày sau khi tiêm khối u
*
****
****
****
Phương tiện
α-PD1 (12819)
α-LAG3 (15011)
α-PD1 + α-LAG3

Hình 10

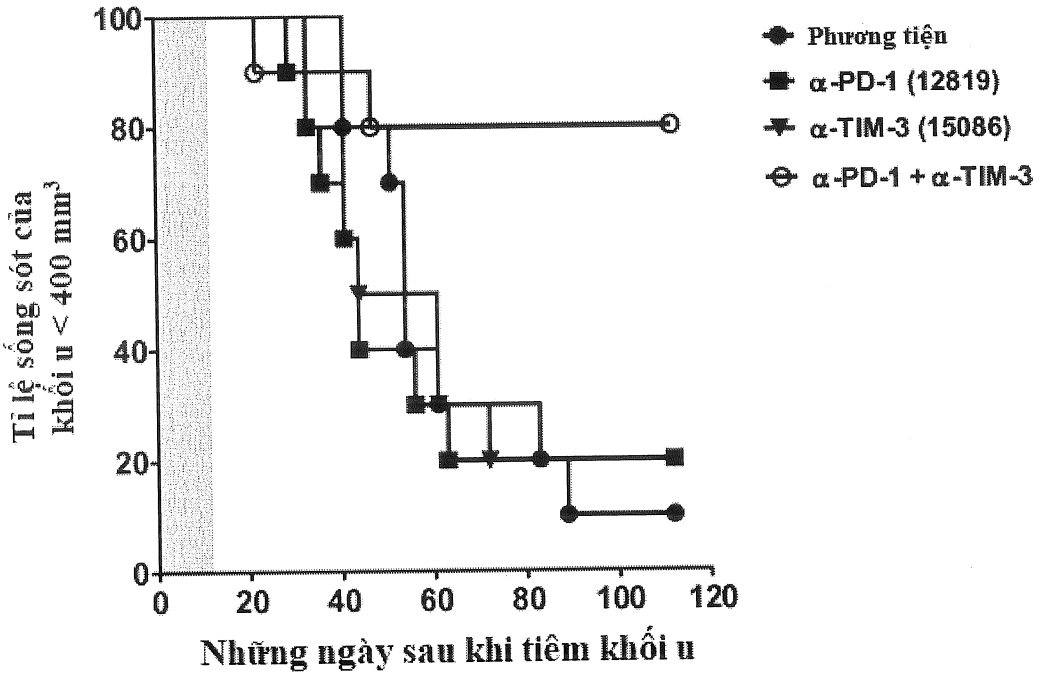

A
ASB-XIV, phổi
Khối lượng khối u (mm³)
Những ngày sau khi tiêm khối u
B
Sa1N, xơ hóa
Liều đơn
Khối lượng khối u (mm³)
Những ngày sau khi tiêm khối u
ns
Phương tiện
α-PD1 (12819)
α-TIM3 (5D12)
α-PD1 + α-TIM3

Hình 11

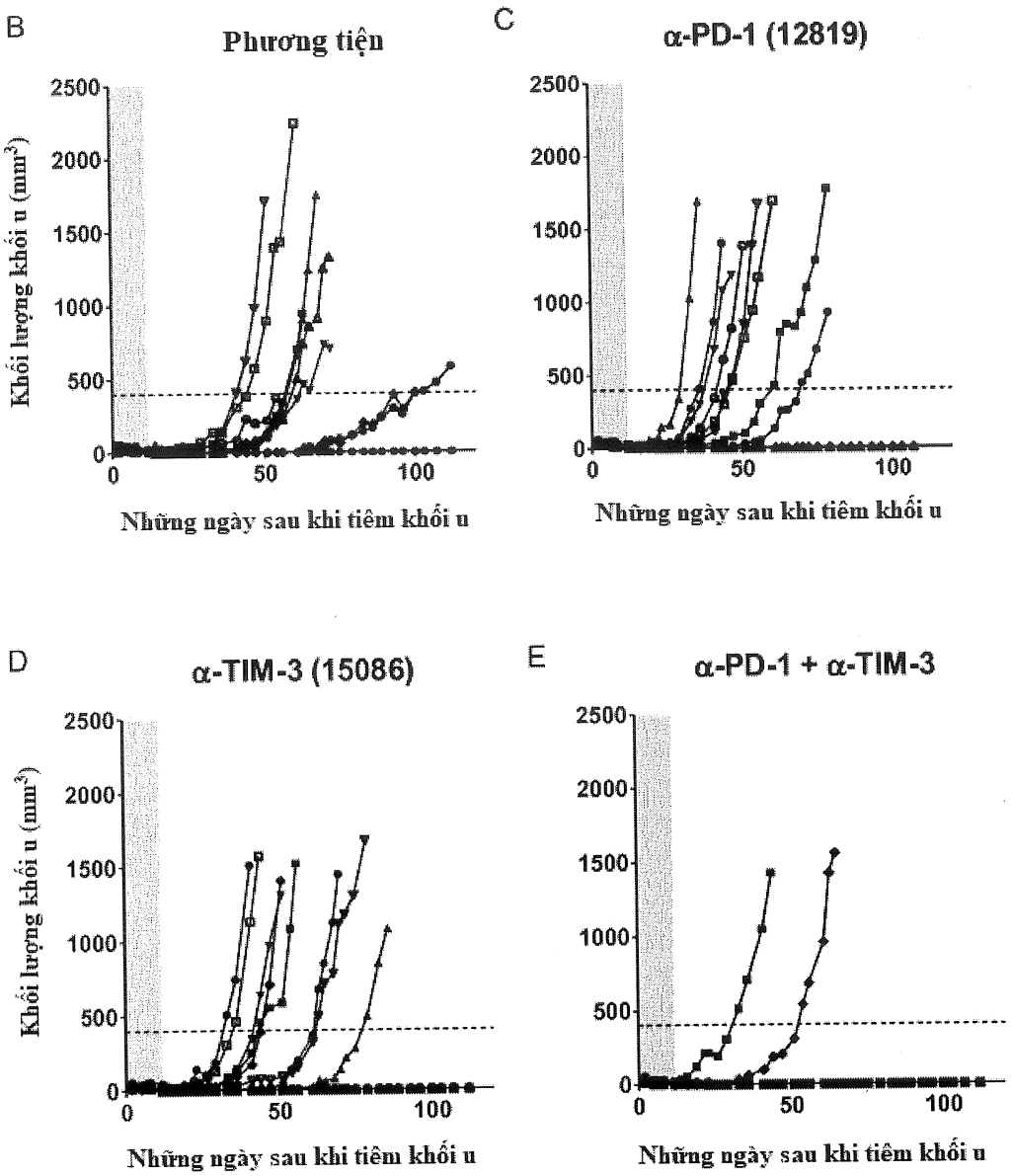

A
Người cho 1
Khối lượng khối u (mm³)
400
300
200
100
0
5
10
15
20
25
**
Những ngày sau khi tiêm khối u
B
Người cho 2
Khối lượng khối u (mm³)
600
400
200
0
5
10
15
20
25
*
Những ngày sau khi tiêm khối u
C
Người cho 3
Khối lượng khối u (mm³)
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
*
Những ngày sau khi tiêm khối u
Phương tiện
α-PD1 (12819)
α-TIM3 (15086)
α-PD1 + α-TIM3

Hình 12

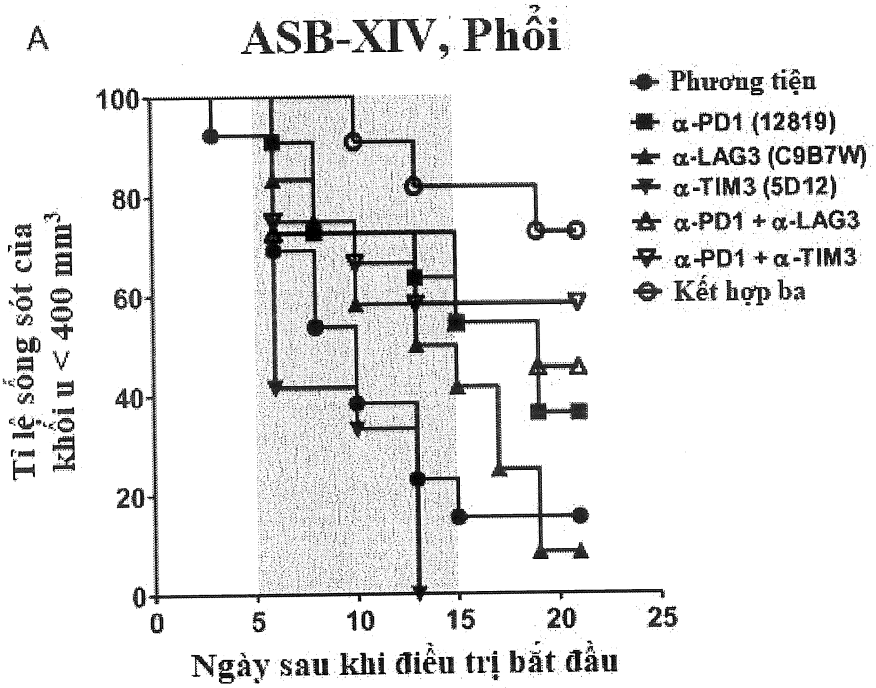
A


100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
120
Tỉ lệ sống sót của khối u < 400 mm3
Những ngày sau khi tiêm khối u
Phương tiện
α-PD-1 (12819)
α-TIM-3 (15086)
α-PD-1 + α-TIM-3

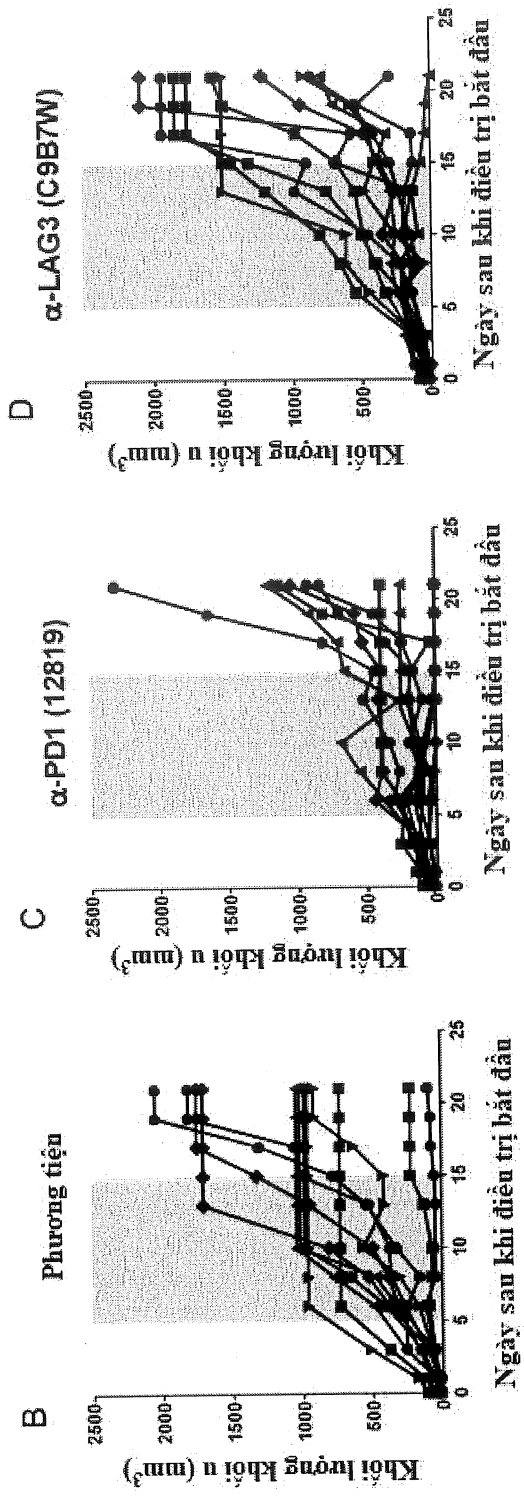
Hình 12 (tiếp)


B
Phương tiện
C
α-PD-1 (12819)
D
α-TIM-3 (15086)
E
α-PD-1 + α-TIM-3
Khối lượng khối u (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
50
100
Những ngày sau khi tiêm khối u

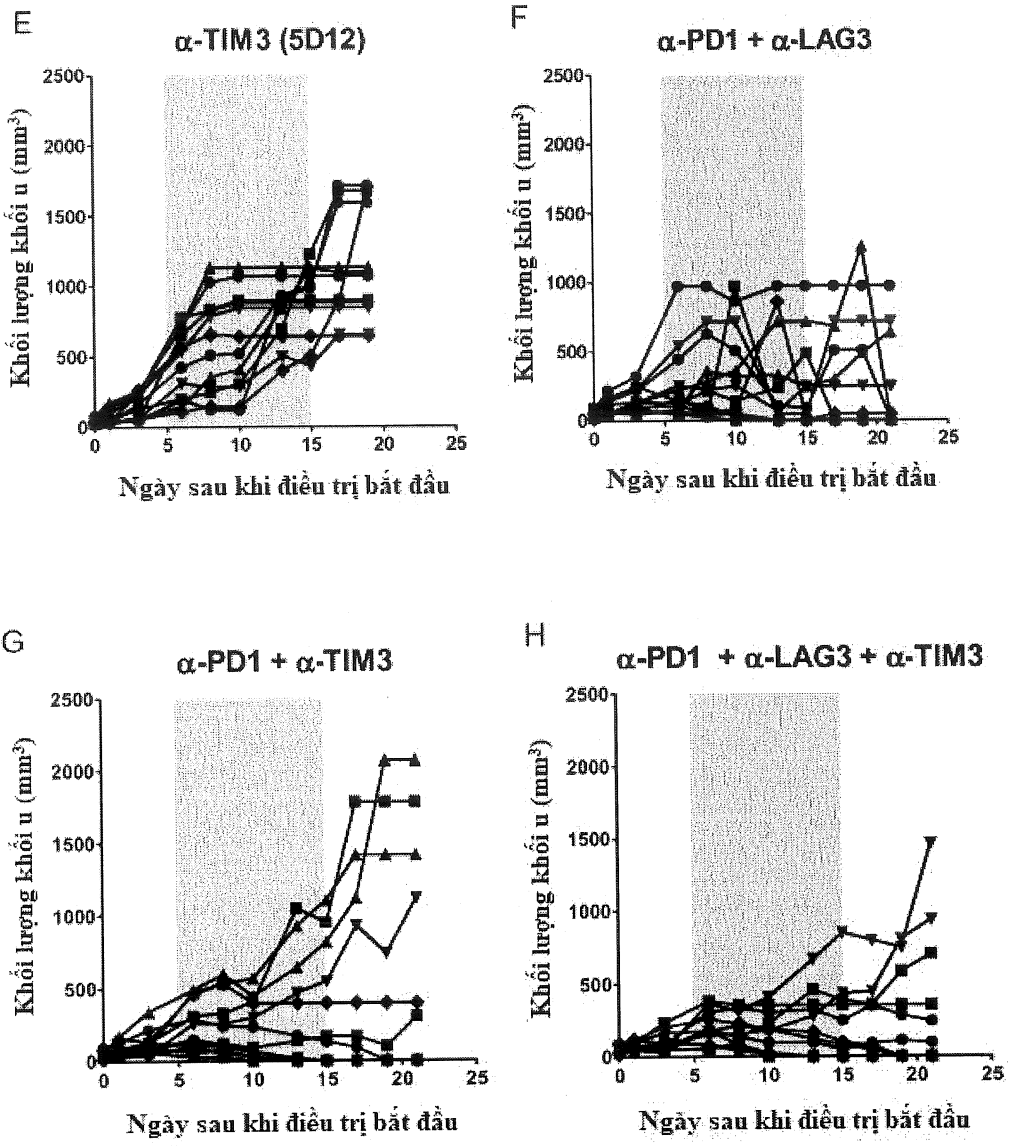
Hình 13


A
ASB-XIV, Phổi
Tỉ lệ sống sót của khối u < 400 mm3
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
25
Ngày sau khi điều trị bắt đầu
Phương tiện
α-PD1 (12819)
α-LAG3 (C9B7W)
α-TIM3 (5D12)
α-PD1 + α-LAG3
α-PD1 + α-TIM3
Kết hợp ba

Hình 13 (tiếp)


B
Phương tiện
C
α-PD1 (12819)
D
α-LAG3 (C9B7W)
Khối lượng khối u (mm³)
Ngày sau khi điều trị bắt đầu
0
500
1000
1500
2000
2500
5
10
15
20
25

Hình 13 (tiếp)


E
α-TIM3 (5D12)
Khối lượng khối u (mm³)
Ngày sau khi điều trị bắt đầu
F
α-PD1 + α-LAG3
Khối lượng khối u (mm³)
Ngày sau khi điều trị bắt đầu
G
α-PD1 + α-TIM3
Khối lượng khối u (mm³)
Ngày sau khi điều trị bắt đầu
H
α-PD1 + α-LAG3 + α-TIM3
Khối lượng khối u (mm³)
Ngày sau khi điều trị bắt đầu

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> SYMPHOGEN A/S

<120> HỖN HỢP KHÁNG THỂ, DƯỢC PHẨM BAO GỒM HỖN HỢP KHÁNG THỂ VÀ KHÁNG THỂ ĐA ĐẶC HIỆU

<130> 022675.WO058

<140>
<141>

<150> 62/481,973
<151> 2017-04-05

<160> 397

<170> Sáng chế phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 1
caggtgcagc tacagcagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ttggacccgt 120

cagcacccag ggatgggcct ggagtggatt ggatacatct cttacagtgg gagtatctat 180

tacactccgt ccctcaagag tcgacttacc atatcagtgg acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tatattactg tgcgagtttg 300

gattcctggg gatctaaccg tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagt 360

<210> 2
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 2
gaaattgtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagattaa g 321

<210> 3
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 3
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Thr Arg Gln His Pro Gly Met Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Leu Asp Ser Trp Gly Ser Asn Arg Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 4
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 5
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 5
caggtgcagc tgcaggagag tggccccgga ctggtcaagc cttcacagac tctgagcctg 60

acctgcacag tgtctggcgg aagtatcagc tccgggggtt actattggag ctggacccga 120

cagcacccag gaatgggtct ggaatggatc gggtacattt catatagcgg ctccatctac 180

tatacaccct cactgaaaag caggctgacc atttccgtgg acacatctaa gaaccagttc 240

agcctgaaac tgtctagtgt gacagccgct gatactgcag tctactattg tgcctccctg 300

gactcttggg gcagtaatag agattactgg ggccagggaa ctctggtcac cgtctcgagt 360

<210> 6
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 6
gagatcgtgc tgactcagtc cccagccacc ctgtcactga gcccaggaga acgagcaacc 60

ctgtcttgca gggcctccca gtctgtcagc tcctacctgg cttggtatca gcagaagccc 120

gggcaggcac ctcgactgct gatctacgac gccagtaaca gagctaccgg tattcccgcc 180

cgcttcagtg gttcaggcag cggaacagac tttaccctga caatctctag tctggagcct 240

gaagatttcg ccgtgtacta ttgtcagcag aggtctaatt ggccactgac atttggcgga 300

gggactaagg tcgagatcaa g 321

<210> 7
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 7
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Thr Arg Gln His Pro Gly Met Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Thr Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Leu Asp Ser Trp Gly Ser Asn Arg Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 8
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 9
Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 10
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 10
Cys Ala Ser Leu Asp Ser Trp Gly Ser Asn Arg Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 11
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 11
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 12
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 12
Asp Ala Ser
1

<210> 13
<211> 11
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 13
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 14
<211> 345
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 14
caggtcacct tgaaggagtg gggcgcagga ctgttgaggc cctcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120

ccagggaagg ggctggagtg gataggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacgcga ccaagaaaca attctccctg 240

aagctgacct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag atattgggag 300

ctccctgact actggggcca gggcaccctg gtcaccgtct cgagt 345

<210> 15
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 15
gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctccgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 16
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 16
Gln Val Thr Leu Lys Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Arg Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ala Thr Lys Lys Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Trp Glu Leu Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 107
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 17
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 18
Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 19
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 19
Ile Asn His Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 20
Cys Ala Arg Tyr Trp Glu Leu Pro Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 21
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 21
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 22
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 22
Ala Ala Ser
1

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 23
Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 24
<211> 345
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 24
cagatgcagc tggtgcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120

ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatgtca gttgacacgt ccaagcacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag atggtgggag 300

cttcctgact actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cgagt 345

<210> 25
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 25
gaaattgtgt tgacgcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 26
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 26
Gln Met Gln Leu Val Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys His Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Trp Trp Glu Leu Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 27
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 28
Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 29
Ile Asn His Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 30
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 30
Cys Ala Arg Trp Trp Glu Leu Pro Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 31
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 31
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 32
<211> 3

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 32
Ala Ala Ser
1

<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 33
Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr Phe
1 5 10

<210> 34
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 34
cagatgcagc tggtgcaatg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120

ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag gttttactat 300

gctccgaact ttgactactg gggccagggc accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 35

<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 35
gaaattgtgt tgacgcagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggacagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attccacttt cggcggaggg 300

accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 36
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 36
Gln Met Gln Leu Val Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 37
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Thr
85 90 95

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

<210> 38

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 38
Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 39
Ile Asn His Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 40
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 40
Cys Ala Arg Phe Tyr Tyr Ala Pro Asn Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 41
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 41
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 42
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 42
Lys Ala Ser
1

<210> 43
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 43
Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Thr Phe
1 5 10

<210> 44
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 44
caggtgcagc tgcagcagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtaatt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gaacacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagacag 300

acagtggctg gccccctctt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagt 360

<210> 45
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 45
gaaattgtga tgacgcagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaggtcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ctcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attcattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa g 321

<210> 46
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 46
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 47
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 48
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Tyr Tyr
1 5 10

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 49
Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 50
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 50
Cys Ala Arg Gln Thr Val Ala Gly Pro Leu Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 51

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 51
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 52
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 52
Lys Ala Ser
1

<210> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 53
Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Phe Thr Phe
1 5 10

<210> 54
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 54
caggtccagc tggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg ctgctggata caccttaacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gccttgagtg gatgggacgg atcaacccta acagtggtgg ctcaaacaat 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagagggt 300

cccctgtata gcagtggctg gtacgagggt gcttttgata tctggggcca agggacaatg 360

gtcaccgtct cgagt 375

<210> 55
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 55
gaaattgtga tgacgcagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agttggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attctccggg gctcactttc 300

ggcggaggga ccaaggtgga gatcaag 327

<210> 56
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 56
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Thr Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Asn Asn Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Pro Leu Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Glu Gly Ala Phe
100 105 110

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

<210> 57
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 57
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Pro
85 90 95

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

<210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 58
Gly Tyr Thr Leu Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 59
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 59
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 60
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 60
Cys Ala Arg Glu Gly Pro Leu Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Glu Gly Ala
1 5 10 15

Phe Asp Ile Trp
20

<210> 61
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 61
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 62
Lys Ala Ser
1

<210> 63
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 63
Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Pro Gly Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 64
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 64
cagatgcagc tacagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60

acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120

cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggtat 180

tctgcttttg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240

cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300

agagagggta gcagtggctg gtacggatac gtccaccact ggggccaggg caccctggtc 360

accgtctcga gt 372

<210> 65
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 65
gaaattgtgt tgacgcagtc tccagcttcc ctgtctgtat ctctgggaga aactgtcacc 60

atcgaatgtc gagcaagtga ggacatttac aatggtttag catggtatca gcagaagcca 120

gggaaatctc ctcagctcct gatctataat gcaaatagct tgcatactgg ggtcccatca 180

cggttcagtg gcagtggatc tggtacacag tattctctca agataaacag cctgcaatct 240

gaagatgtcg caagttattt ctgtcaacag tattacgatt atcctccgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 66
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 66
Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Ala Phe Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Ser Ser Gly Trp Tyr Gly Tyr Val His
100 105 110

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

<210> 67
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp

polypeptit"

<400> 67
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Asn Ala Asn Ser Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 68
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 68
Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala
1 5 10

<210> 69
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 69
Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser
1 5

<210> 70
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 70
Cys Ala Arg Glu Gly Ser Ser Gly Trp Tyr Gly Tyr Val His His Trp
1 5 10 15

<210> 71
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 71
Glu Asp Ile Tyr Asn Gly
1 5

<210> 72
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 72
Asn Ala Asn
1

<210> 73
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 73
Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Tyr Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 74
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 74
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccttcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccctg ggaaggggct ggagtggatt gggatcttct attatagtgg gaccacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgcac acacgtccaa gagccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagaggg 300

ggagaatatt ttgaccggtt actccccttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcgagt 369

<210> 75
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 75
gaaattgtga tgacgcagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt acccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 76
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 76

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ile Phe Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ala His Thr Ser Lys Ser Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Glu Tyr Phe Asp Arg Leu Leu Pro Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 77
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 77
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 78
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 78
Gly Gly Ser Phe Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr

1 5 10

<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 79
Phe Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr
1 5

<210> 80
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 80
Cys Ala Arg Gly Gly Glu Tyr Phe Asp Arg Leu Leu Pro Phe Asp Tyr
1 5 10 15

Trp

<210> 81
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 81
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 82

<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 82
Ala Ala Ser
1

<210> 83
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 83
Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Phe Thr Phe
1 5 10

<210> 84
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 84
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtacag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgt gaaagatggg 300

gcaggaggct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 85
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 85
gatattgtga tgacgcagtc ttcatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattata aatcatttag gctggtatca gcataaacca 120

gggaaagccc ctaatcgcct aatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacgg cataatagtt accctccgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 86
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 86
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr 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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 87
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 87
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Arg His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 88
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 88
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 89
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 89
Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 90
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 90
Cys Val Lys Asp Gly Ala Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 91
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp

peptit"

<400> 91
Gln Gly Ile Ile Asn His
1 5

<210> 92
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 92
Ala Ala Ser
1

<210> 93
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 93
Tyr Pro Pro Thr Phe
1 5

<210> 94
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 94
caggtgcagc tacagcagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcaac agtggtggtc actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaggggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcatctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgacttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagttat 300

tactatgcca gtagtggtga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360

tcgagt 366

<210> 95
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 95
gaaacgacac tcacgcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctccgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 96
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 96
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly
20 25 30

Gly His Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Tyr Tyr Tyr Ala Ser Ser Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 97
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 97
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 98
Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Gly His Tyr
1 5 10

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 99
Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 100
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 100
Cys Ala Ser Tyr Tyr Tyr Ala Ser Ser Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp
1 5 10 15

<210> 101
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 101
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 102
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 102
Asp Ala Ser
1

<210> 103
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 103
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 104
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 104
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtacag cctctggatt cacctttagt aattatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggtc gtggtggtag cacattcttc 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagag cacgctgtat 240

ctgcaaacga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggggggc 300

ccgttgtata actggaacga cggtgatggt tttgatatct ggggccaagg gaccacggtc 360

acagtctcga gt 372

<210> 105
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 105
gaaattgtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcactgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cactttatta ctgtcagcag tatgataact ggcctccgtg gacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 106
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 106
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Arg Gly Gly Ser Thr Phe Phe Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Gly Gly Pro Leu Tyr Asn Trp Asn Asp Gly Asp Gly Phe Asp
100 105 110

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

<210> 107
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
polypeptit"

<400> 107
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 108
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 108
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
1 5

<210> 109
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 109
Ile Ser Gly Arg Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 110
<211> 19
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 110
Cys Ala Lys Gly Gly Pro Leu Tyr Asn Trp Asn Asp Gly Asp Gly Phe
1 5 10 15

Asp Ile Trp

<210> 111
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 111
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 112
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 112
Gly Ala Ser
1

<210> 113
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 113
Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Pro Trp Thr Phe
1 5 10

<210> 114
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 114
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgacctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtggtg gtggtggttc catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgttt atttctgtgc gagagggaac 300

tggggatcgg cggctcttga tatctggggc caagggacaa tggtcacggt ctcgagt 357

<210> 115
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 115
gaaattgtgt tgacgcagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggcattaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120

gggagagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatcg 180

aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctccaac tctcggccct 300

gggaccaacg tggatatcaa a 321

<210> 116
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 116
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Asn Trp Gly Ser Ala Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 117
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 117
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Leu Gly Pro Gly Thr Asn Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 118
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 118
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 119
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 119
Ile Ser Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile
1 5 10

<210> 120
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 120
Cys Ala Arg Gly Asn Trp Gly Ser Ala Ala Leu Asp Ile Trp
1 5 10

<210> 121
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 121
Gln Gly Ile Asn Asn Tyr
1 5

<210> 122
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 122
Ala Ala Ser
1

<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 123
Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro Thr Leu
1 5 10

<210> 124
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 124
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtacag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtggta gtggtggtag cgcatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgt gaaagatggg 300

gcaggaggct ttgactactg gggccagggc accctggtca ccgtctcgag t 351

<210> 125
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 125
gacatccagt tgacccagtc cccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatcatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct aatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctccgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 126
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 126
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr 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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 127
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 127
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 128
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 128
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 129
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 129
Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala
1 5

<210> 130
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 130
Cys Val Lys Asp Gly Ala Gly Gly Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 131
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 131
Gln Gly Ile Arg Asn His
1 5

<210> 132
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 132
Ala Ala Ser
1

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 133
Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 134
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 134
cagatgcagc tacagcagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ctagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaagatagtg 300

ggagctaccc actttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcacggtctc gagt 354

<210> 135
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 135
gaaattgtga tgacacagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtggt 300

ccgatcacct tcggccaagg gacacgactg gagattaag 339

<210> 136
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 136
Gln Met Gln Leu Gln Gln 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 Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Lys Ile Val Gly Ala Thr His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 137
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 137
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 138

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 138
Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 139
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 139
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 140
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 140
Cys Ala Lys Ile Val Gly Ala Thr His Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 141
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 141
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 142
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 142
Trp Ala Ser
1

<210> 143
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 143
Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Thr Phe
1 5 10

<210> 144
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 144
caggtgcagc tggtggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcaac agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcatctac 180

tacaacccgt ccctcaggag tcgacttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tttattactg tgcgactcct 300

tattactatg gttcggggag ttatggggac tactggggcc agggcaccct ggtcactgtc 360

tcgagt 366

<210> 145
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 145
gacatccaga tgacccagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttaac aactacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcccatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 146
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 146
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 147
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 147
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 148
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 148
Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 149
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 149
Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 150
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 150
Cys Ala Thr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Asp Tyr Trp
1 5 10 15

<210> 151
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 151
Gln Ser Val Asn Asn Tyr
1 5

<210> 152
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 152
Asp Ala Ser
1

<210> 153
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 153
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe
1 5 10

<210> 154
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 154
cagatgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttctcagac cctgtccctc 60

acctgcactg tgtctggtgg ctccatcagc agtgttggtt actactggaa ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagttcatt gggtacatct attacagtgg gagcatctac 180

tacaatccgt ccctcaagag tcgagttacc atatccgtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccc tatattactg tgcgagcgtc 300

ggtatagtgg gagcctccta ctttgagtac tggggccagg gaaccctggt cacagtctcg 360

agt 363

<210> 155
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 155
gaaattgtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagatcaa g 321

<210> 156
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 156
Gln Met Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Val
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Phe Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Val Gly Ile Val Gly Ala Ser Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 157
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 157
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 158
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 158
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Val Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 159
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 159
Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 160
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 160
Cys Ala Ser Val Gly Ile Val Gly Ala Ser Tyr Phe Glu Tyr Trp
1 5 10 15

<210> 161
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 161
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 162
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 162
Asp Ala Ser
1

<210> 163
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 163
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe

1 5 10

<210> 164
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 164
caggtgcagc tacagcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttaagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtggta gtggtggtag cacatacaac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaattttt 300

gggtcctact actttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcacagtctc gagt 354

<210> 165
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 165
gaaattgtga tgacacagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactggac atctacccgg 180

gaatccgggg tccctaaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtggt 300

cctccgacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 166
<211> 118

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 166
Gln Val Gln Leu Gln Gln 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 Leu 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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
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 Ile Phe Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 167
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 167
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 168
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 168
Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 169
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 169
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 170
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 170
Cys Ala Lys Ile Phe Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 171
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 171
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 172
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 172
Trp Thr Ser
1

<210> 173
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 173
Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 174
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 174
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggttcggc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtggta gtggtggtag cacatacaac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaattttt 300

gggtcctact actttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 175
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 175
gaaattgtga tgacacagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca ataataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaatcagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtggt 300

ccaccgacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 176
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 176
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val 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

Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Asn 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 Ile Phe Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 177
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 177
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 178
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 178
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 179
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 179
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 180
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 180
Cys Ala Lys Ile Phe Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 181
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 181
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 182
<211> 3
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 182
Trp Ala Ser
1

<210> 183
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 183
Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 184
<211> 377
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 184
acgtgacagg gcgcgcccag gtccagctgc aggagagcgg tcccggactg gtgaagccat 60

cccagacact gagcctgact tgtactgtga gcggcggtag catctccagc ggcggctact 120

attggtcctg gatcaggcag cacccaggca agggcctgga gtggatcggc tacatctact 180

atagcggctc tatctactat aacccttccc tgaagagccg ggtgaccatc tctgtggaca 240

catccaagaa tcagttctat ctgaagctgt cttccgtgac cgccgctgat acagccgtgt 300

actattgcgc ctcactgatg gtctgggggg tcatgggcga ttactggggg cagggcacac 360

tggtcacagt ctcgagt 377

<210> 185
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 185
gagattgtgc tgacccagtc tcccgccacc ctgtctctga gtcctggcga gagagccacc 60

ctgagctgca gagcctctca gtccgtgtcc agctatctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggccaggctc cccggctgct gatctacgat gcctccaata gagccaccgg catccctgcc 180

agattctccg gctctggctc tggcaccgac tttaccctga ccatctccag cctggaaccc 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag cggtccgact ggcctcctac atttggccaa 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 186
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 186
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Tyr Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Leu Met Val Trp Gly Val Met Gly Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 187
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 187
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 188
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 188
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 189
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 189
Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 190
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 190
Cys Ala Ser Leu Met Val Trp Gly Val Met Gly Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 191
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp

peptit"

<400> 191
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 192
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 192
Asp Ala Ser
1

<210> 193
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 193
Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 194
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 194
caggtccagc tacagcagtc tgggggaggc ttggttcatc ctgggggtc cctaagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccgttgac acctatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagcggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggccgtat attactgtgc gaagatagtg 300

ggagttaccc actttgacta ctggggccag ggcaccctgg tcacggtctc gagt 354

<210> 195
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 195
gaaattgtga tgacgcagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataagaa ctatttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtggt 300

ccgatcacct tcggccaagg gacacgactg gagattaag 339

<210> 196
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 196
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Lys Ile Val Gly Val Thr His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 197
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 197
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 198
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 198
Gly Phe Thr Val Asp Thr Tyr Ala
1 5

<210> 199
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 199
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 200
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 200

Cys Ala Lys Ile Val Gly Val Thr His Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 201
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 201
Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 202
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 202
Trp Ala Ser
1

<210> 203
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 203
Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Pro Ile Thr Phe
1 5 10

<210> 204
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 204
caggtcacct tgaaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtc attactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct cttacagtgg gagcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgacttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgaccgcg 300

tattacgata ttttgactgg ttacccttttt gactactggg gccagggaac cctggtcacg 360

gtctcgagt 369

<210> 205
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 205
gaaattgtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccgaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagatcaa g 321

<210> 206
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 206
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly His Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Ala Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Pro Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 207
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 207
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 208
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 208
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly His Tyr
1 5 10

<210> 209
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 209
Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 210

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 210
Cys Ala Thr Ala Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10 15

Trp

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 211
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 212
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 212
Asp Ala Ser
1

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 213
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe
1 5 10

<210> 214
<211> 369
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 214
caggtgcagc tacagcagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct cttatagtgg gagtatctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgccacg gacacggccg tgtattactg tgcgaccgcg 300

tattacgatc ttttgactgg ttacccttt gactactggg gccagggaac cctggtcacg 360

gtctcgagt 369

<210> 215
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 215
gaaattgtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa g 321

<210> 216
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 216
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Thr Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Ala Tyr Tyr Asp Leu Leu Thr Gly Tyr Pro Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 217
<211> 107
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 217
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 218
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 218
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr
1 5 10

<210> 219
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 219
Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ile
1 5

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 220
Cys Ala Thr Ala Tyr Tyr Asp Leu Leu Thr Gly Tyr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10 15

Trp

<210> 221
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 221
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 222
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 222
Asp Ala Ser
1

<210> 223
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 223
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe
1 5 10

<210> 224
<211> 379
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 224
ggcgcgccga ggtgcagctg ctggaatctg gaggaggact ggtccagcca ggtggatccc 60

tgcgactgag ctgcgccgct tctggattca cctttacaag atacgacatg gtgtgggtcc 120

gccaggcacc aggaaaggga ctggagtggg tggctggtat cggcgatagt aacaagatga 180

cccgctacgc acctgccgtc aaagggaggg caacaattag tcgggacaac tcaaagaata 240

ctctgtatct gcagatgaat tccctgcgag ctgaggatac agcagtgtac tattgtgcca 300

aaggtagctg catcgcctgt tgggacgaag ctggccgtat tgatgcatgg ggacagggga 360

ctctggtgac cgtctcgag 379

<210> 225
<211> 351
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
polynucleotit"

<400> 225
gctagcctct tacgagctga ctcaggaccc tgcagtgagt gtcgccctgg gccagacagt 60

gagaatcact tgctccggcg gagggagcta cgatggttcc agctactatg gctggtatca 120

gcagaagcca ggacaggcac ctgtgaccgt catctataac aataacaata ggccatctga 180

cattcccgat cggttcagtg gatctagttc agggaacaca gcttctctga ccattacagg 240

agcccaggct gaggacgaag cagattacta ttgtgggtca tacgacaggc cagaaacaaa 300

ttccgattat gtgggaatgt ttggtagcgg cactaaagtc accgtcctag g 351

<210> 226
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
polypeptit"

<400> 226
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 Thr Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Gly Ile Gly Asp Ser Asn Lys Met Thr Arg Tyr Ala Pro Ala Val
50 55 60

Lys Gly Arg Ala 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 Ser Cys Ile Ala Cys Trp Asp Glu Ala Gly Arg Ile Asp
100 105 110

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

<210> 227
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 227
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Asp Gly Ser Ser
20 25 30

Tyr Tyr Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Asn Asn Asn Asn Arg Pro Ser Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Tyr Asp Arg Pro Glu
85 90 95

Thr Asn Ser Asp Tyr Val Gly Met Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr
100 105 110

Val Leu

<210> 228
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 228
Gly Phe Thr Phe Thr Arg Tyr Asp
1 5

<210> 229
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 229
Ile Gly Asp Ser Asn Lys Met Thr
1 5

<210> 230
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 230
Cys Ala Lys Gly Ser Cys Ile Ala Cys Trp Asp Glu Ala Gly Arg Ile
1 5 10 15

Asp Ala Trp

<210> 231
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 231
Gly Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Tyr
1 5

<210> 232
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 232
Asn Asn Asn
1

<210> 233
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 233
Cys Gly Ser Tyr Asp Arg Pro Glu Thr Asn Ser Asp Tyr Val Gly Met
1 5 10 15

Phe

<210> 234
<211> 400
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 234
ggcgcgccga ggtgcagctg ctggaaagcg gaggaggact ggtccagcca ggtggatctc 60

tgcgactgag ttgcgccgct tcaggcttca cattttctga ctacgccatg aactgggtga 120

ggcaggctcc tggcaaggga ctggagtggg tcgcaggaat cgggaacgat ggaagttaca 180

ctaattatgg agcagccgtg aaggggagag ctactatttc ccgcgacaac agcaaaaata 240

ccctgtacct gcagatgaac tcactgagag ctgaagatac cgcagtgtac tattgtgcct 300

ctgacatcag gagtcggaat gattgctcct atttcctggg agggtgttcc agcggcttta 360

ttgacgtgtg gggtcagggc accctggtca cagtctcgag 400

<210> 235
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 235
gctagcctct tacgagctga cccaggaccc agcagtgtcc gtcgccctgg gccagacagt 60

gagaatcact tgctccggcg gatccagcta cagctatggg tggttccagc agaagcccgg 120

tcaggcccct gtgaccgtca tctatgaaag taacaatagg ccatcagaca ttcccgatcg 180

gttttctggc tctagttcag gaaacacagc tagtctgacc atcacagggg cccaggctga 240

ggacgaagct gattactatt gtggcaatgc agattccagc tctggaattt tcgggtccgg 300

tactaaagtc accgtcctag g 321

<210> 236
<211> 131
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 236
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Ala 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 Ser Asp Ile Arg Ser Arg Asn Asp Cys Ser Tyr Phe Leu Gly Gly
100 105 110

Cys Ser Ser Gly Phe Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 237
<211> 104
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
polypeptit"

<400> 237
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Ser Ser Tyr Ser Tyr Gly Trp

20 25 30

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val Ile Tyr Glu Ser
35 40 45

Asn Asn Arg Pro Ser Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
50 55 60

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
65 70 75 80

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Asn Ala Asp Ser Ser Ser Gly Ile Phe Gly
85 90 95

Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100

<210> 238
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 238
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala
1 5

<210> 239
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 239
Ile Gly Asn Asp Gly Ser Tyr Thr
1 5

<210> 240
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 240
Cys Ala Ser Asp Ile Arg Ser Arg Asn Asp Cys Ser Tyr Phe Leu Gly
1 5 10 15

Gly Cys Ser Ser Gly Phe Ile Asp Val Trp
20 25

<210> 241
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 241
Ser Ser Tyr Ser
1

<210> 242
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 242
Glu Ser Asn
1

<210> 243
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 243
Cys Gly Asn Ala Asp Ser Ser Ser Gly Ile Phe
1 5 10

<210> 244
<211> 385
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 244
ggcgcgccga ggtgcagctg ctggaatccg gaggaggact ggtccagcca ggtggatccc 60

tgcgactgag ctgcgccgct tctggattcg actttagcga tcacgggatg cagtgggtga 120

gacaggcacc aggcaaggga ctggagtacg tgggtgtcat cgacaccaca ggccgctata 180

catactatgc acctgccgtc aagggcaggg ctaccattag tcgggacaac tcaaaaaata 240

cactgtacct gcagatgaac tctctgaggg ctgaagatac tgcagtgtac tattgcgcca 300

aaactacctg cgtgggaggg tacctgtgca ataccgtcgg aagtatcgat gcttggggac 360

aggggacact ggtgactgtc tcgag 385

<210> 245
<211> 330
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 245
gctagcctcc tacgagctga ctcaggaccc agcagtgagc gtcgccctgg gccagacagt 60

gagaatcact tgctctggcg gagggtccag ctcttactat ggttggtacc agcagaagcc 120

cggccaggct cctgtgaccg tcatctatga cgatacaaac aggccaagtg gaattcccga 180

tcggttctca ggtagttcat ccggcaatac agcttctctg accatcacag gggcccaggc 240

tgaggacgaa gcagattact attgtggtgg ctatgaagga agctctcacg ccgggatttt 300

tggaagtggg actaaagtca ccgtcctagg 330

<210> 246
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 246
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 Asp Phe Ser Asp His
20 25 30

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

Gly Val Ile Asp Thr Thr Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ala Pro Ala Val
50 55 60

Lys Gly Arg Ala 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 Thr Thr Cys Val Gly Gly Tyr Leu Cys Asn Thr Val Gly Ser
100 105 110

Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 247
<211> 107

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 247
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly
20 25 30

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val Ile Tyr Asp
35 40 45

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

Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp
65 70 75 80

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Glu Gly Ser Ser His Ala Gly
85 90 95

Ile Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 248
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 248
Gly Phe Asp Phe Ser Asp His Gly
1 5

<210> 249

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 249
Ile Asp Thr Thr Gly Arg Tyr Thr
1 5

<210> 250
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 250
Cys Ala Lys Thr Thr Cys Val Gly Gly Tyr Leu Cys Asn Thr Val Gly
1 5 10 15

Ser Ile Asp Ala Trp
20

<210> 251
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp
peptit"

<400> 251
Gly Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 252
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 252
Asp Asp Thr
1

<210> 253
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 253
Cys Gly Gly Tyr Glu Gly Ser Ser His Ala Gly Ile Phe
1 5 10

<210> 254
<211> 376
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 254
ggcgcgccga ggtgcagctg ctggaaagtg gaggaggact ggtccagcca ggtggaagcc 60

tgagactgtc ttgcgccgct agtggcttcg acttttccag ctacaccatg cagtgggtga 120

ggcaggcacc aggcaaggga ctggagtggg tgggcgtcat ctctagtact ggagggtcta 180

ccggatacgg gcctgctgtg aagggaaggg caacaatttc acgggataac tccaaaaata 240

ctctgtatct gcagatgaac agcctgaggg cagaagacac agccgtgtac tattgcgtga 300

aatcaatctc cggagatgcc tggtctgtgg acgggctgga tgcttggggt cagggcaccc 360

tggtcacagt ctcgag 376

<210> 255
<211> 321

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 255
gctagcctca tacgagctga cccaggaccc agcagtgtcc gtcgccctgg gacagacagt 60

gagaatcact tgctccggag gaggatccgc ctacggttgg tatcagcaga agcccggcca 120

ggcacctgtg accgtcatct actataacaa tcagaggcca tctggcattc ccgaccggtt 180

cagtggatcc agctctggga acacagcaag tctgaccatc acaggcgccc aggctgagga 240

cgaagccgat tactattgtg gaagctatga tagttcagct gtggggattt ttggttctgg 300

cactaaagtc accgtcctag g 321

<210> 256
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 256
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 Asp Phe 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

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

Lys Gly Arg Ala 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

Val Lys Ser Ile Ser Gly Asp Ala Trp Ser Val Asp Gly Leu Asp Ala
100 105 110

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

<210> 257
<211> 104
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 257
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Gly Ser Ala Tyr Gly Trp Tyr
20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val Ile Tyr Tyr Asn Asn
35 40 45

Gln Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly
50 55 60

Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala
65 70 75 80

Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Tyr Asp Ser Ser Ala Val Gly Ile Phe Gly
85 90 95

Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100

<210> 258
<211> 8

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 258
Gly Phe Asp Phe Ser Ser Tyr Thr
1 5

<210> 259
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 259
Ile Ser Ser Thr Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 260
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 260
Cys Val Lys Ser Ile Ser Gly Asp Ala Trp Ser Val Asp Gly Leu Asp
1 5 10 15

Ala Trp

<210> 261
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 261
Gly Ser Ala
1

<210> 262
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 262
Tyr Asn Asn
1

<210> 263
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 263
Cys Gly Ser Tyr Asp Ser Ser Ala Val Gly Ile Phe
1 5 10

<210> 264
<211> 376
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 264
ggcgcgccga ggtgcagctg ctggaaagtg gaggaggact ggtccagcca ggtggaagcc 60

tgagactgtc ttgcgccgct agtggcttcg acttttccag ctacaccatg cagtgggtga 120

ggcaggcacc aggcaaggga ctggagtggg tgggcgtcat ctctagtact ggagggtcta 180

ccggatacgg gcctgctgtg aagggaaggg caacaatttc acgggataac tccaaaaata 240

ctctgtatct gcagatgaac agcctgaggg cagaagacac agccgtgtac tattgcgtga 300

aatcagtctc cggagatgcc tggtctgtgg acgggctgga tgcttggggt cagggcaccc 360

tggtcacagt ctcgag 376

<210> 265
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 265
gctagcctca tacgagctga cccaggaccc agcagtgtcc gtcgccctgg gccagacagt 60

gagaatcact tgctccggag gaggatccgc ctacggttgg tatcagcaga agcccggcca 120

ggcacctgtg accgtcatct actataacaa tcagaggcca tctgacattc ccgatcggtt 180

cagtggatcc agctctggga acacagcaag tctgaccatc acaggcgccc aggctgagga 240

cgaagccgat tactattgtg gaagctatga tagttcagct gtggggattt ttggttctgg 300

cactaaagtc accgtcctag g 321

<210> 266
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 266
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 Asp Phe 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

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

Lys Gly Arg Ala 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

Val Lys Ser Val Ser Gly Asp Ala Trp Ser Val Asp Gly Leu Asp Ala
100 105 110

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

<210> 267
<211> 104
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 267
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Gly Ser Ala Tyr Gly Trp Tyr
20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val Ile Tyr Tyr Asn Asn
35 40 45

Gln Arg Pro Ser Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly
50 55 60

Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala
65 70 75 80

Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Tyr Asp Ser Ser Ala Val Gly Ile Phe Gly
85 90 95

Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 268
Gly Phe Asp Phe Ser Ser Tyr Thr
1 5

<210> 269
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 269
Ile Ser Ser Thr Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 270
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 270

Cys Val Lys Ser Val Ser Gly Asp Ala Trp Ser Val Asp Gly Leu Asp
1 5 10 15

Ala Trp

<210> 271
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 271
Gly Ser Ala
1

<210> 272
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 272
Tyr Asn Asn
1

<210> 273
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 273
Cys Gly Ser Tyr Asp Ser Ser Ala Val Gly Ile Phe
1 5 10

<210> 274
<211> 385
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 274
ggcgcgccga ggtgcagctg ctggaatccg gaggaggact ggtccagcca ggtggaagcc 60

tgcgactgtc ttgcgccgct agtggattcg acttttccag ctacggaatg cagtgggtga 120

ggcaggcacc aggcaaggga ctggagtggg tgggcgtcat ctctggaagt gggattacca 180

cactgtacgc acctgccgtc aagggaaggg ctactatctc acgggacaac tctaaaaata 240

cagtgtatct gcagatgaac tccctgagag ctgaagatac cgcagtctac tattgtacac 300

gctcaccctc catcacagac ggctggactt atggaggggc ctggattgat gcttggggtc 360

agggcactct ggtgaccgtc tcgag 385

<210> 275
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 275
gctagccagc tacgagctga cccaggaccc agcagtgtcc gtcgccctgg gccagacagt 60

gagaatcact tgcagtggcg gagatgggtc atacggttgg ttccagcaga agcccggaca 120

ggcccctgtg accgtcatct atgacaacga taataggcca tctgacattc ccgatcggtt 180

tagtggctcc agctctggaa acacagcttc tctgaccatc acaggggccc aggctgagga 240

cgaagctgat tactattgtg gcaatgcaga cctgtccggg ggtattttcg gcagcggaac 300

taaagtcacc gtcctagg 318

<210> 276
<211> 126
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 276
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 Asp Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Gly Ser Gly Ile Thr Thr Leu Tyr Ala Pro Ala Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Ser Pro Ser Ile Thr Asp Gly Trp Thr Tyr Gly Gly Ala Trp
100 105 110

Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 277
<211> 103
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 277
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Asp Gly Ser Tyr Gly Trp Phe
20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val Ile Tyr Asp Asn Asp
35 40 45

Asn Arg Pro Ser Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly
50 55 60

Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala
65 70 75 80

Asp Tyr Tyr Cys Gly Asn Ala Asp Leu Ser Gly Gly Ile Phe Gly Ser
85 90 95

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100

<210> 278
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 278
Gly Phe Asp Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 279
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 279
Ile Ser Gly Ser Gly Ile Thr Thr

1 5

<210> 280
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 280
Cys Thr Arg Ser Pro Ser Ile Thr Asp Gly Trp Thr Tyr Gly Gly Ala
1 5 10 15

Trp Ile Asp Ala Trp
20

<210> 281
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 281
Asp Gly Ser
1

<210> 282
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 282
Asp Asn Asp
1

<210> 283

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 283
Cys Gly Asn Ala Asp Leu Ser Gly Gly Ile Phe
1 5 10

<210> 284
<211> 388
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 284
ggcgcgccga ggtgcagctg ctggaatctg gaggaggact ggtccagcca ggtggatccc 60

tgagactgag ctgcgccgct tctggattca cctttagtac attcaacatg gtgtgggtca 120

ggcaggcacc tggaaaggga ctggagtacg tggctgaaat ctccagcgac ggctctttta 180

catggtatgc aactgccgtc aagggcaggg ccaccattag tcgggataac tcaaaaaata 240

cagtgtacct gcagatgaat tccctgaggg ctgaggacac cgcagtctac tattgcgcaa 300

aatccgattg ttctagttca tactatggat atagctgtat cgggatcatt gacgcttggg 360

gtcagggcac tctggtgacc gtctcgag 388

<210> 285
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 285
gctagcctcc tatgagctga cccaggaccc agcagtgagc gtcgccctgg gccagacagt 60

gagaatcact tgctccggcg gaattagcga cgatggctct tactattacg gatggttcca 120

gcagaagccc ggacaggccc ctgtgaccgt catctatatt aacgacaggc ggccaagtaa 180

tatccccgat aggttttcag ggtccagctc tggtaacaca gcttctctga ccattacagg 240

ggcccaggct gaggacgaag ctgattatta ctgtggctct tacgatagtt cagcaggggt 300

gggtatcttc ggcagtggaa ctaaagtcac cgtcctagg 339

<210> 286
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 286
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 Thr Phe
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Asp Cys Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Tyr Ser Cys Ile Gly
100 105 110

Ile Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 287
<211> 110
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 287
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Ile Ser Asp Asp Gly Ser Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Ile Asn Asp Arg Arg Pro Ser Asn Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Tyr Asp Ser Ser Ala
85 90 95

Gly Val Gly Ile Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 288
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 288
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Phe Asn
1 5

<210> 289
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 289
Ile Ser Ser Asp Gly Ser Phe Thr
1 5

<210> 290
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 290
Cys Ala Lys Ser Asp Cys Ser Ser Ser Tyr Tyr Gly Tyr Ser Cys Ile
1 5 10 15

Gly Ile Ile Asp Ala Trp
20

<210> 291
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 291
Ile Ser Asp Asp Gly Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 292
<211> 3

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 292
Ile Asn Asp
1

<210> 293
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 293
Cys Gly Ser Tyr Asp Ser Ser Ala Gly Val Gly Ile Phe
1 5 10

<210> 294
<211> 400
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 294
ggcgcgccga ggtgcagctg ctggaaagtg gaggaggact ggtccagcca ggtggatcac 60

tgagactgtc ctgcgccgcc tccggcttca ccttttccag ctacaacatg ttctgggtgc 120

gccaggcacc aggaaaggga ctggagtttg tcgctgaaat ctctggtagt aatactggaa 180

gccgaacctg gtacgcacct gccgtgaagg gcagggctac aatttctcgg gacaacagta 240

aaaatactct gtatctgcag atgaactctc tgagggctga ggatacagca gtgtactatt 300

gtgcaaaatc aatctacgga gggtattgcg ccggtggcta ttcctgtggt gtgggcctga 360

ttgacgcatg gggacagggg accctggtca cagtctcgag 400

<210> 295
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 295
gctagcctca tacgagctga cccaggaccc agcagtgtcc gtcgccctgg gccagacagt 60

gagaatcact tgcagtggcg gatccagcga ttactatggg tggttccagc agaagcccgg 120

tcaggcccct gtgaccgtca tctactataa caacaagagg ccatctgaca ttcccgatcg 180

gtttagtggc tctagttcag gaaacacagc ctccctgacc attacagggg cccaggctga 240

ggacgaagct gattactatt gtggcaatgc agactccagc gtgggagtct tcgggtctgg 300

tactaaggtg accgtcctag g 321

<210> 296
<211> 131
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 296
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

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

Ala Glu Ile Ser Gly Ser Asn Thr Gly Ser Arg Thr Trp Tyr Ala Pro
50 55 60

Ala Val Lys Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Lys Ser Ile Tyr Gly Gly Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser
100 105 110

Cys Gly Val Gly Leu Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 297
<211> 104
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 297
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asp Tyr Tyr Gly Trp
20 25 30

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val Ile Tyr Tyr Asn
35 40 45

Asn Lys Arg Pro Ser Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
50 55 60

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
65 70 75 80

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Asn Ala Asp Ser Ser Val Gly Val Phe Gly
85 90 95

Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100

<210> 298
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 298
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asn
1 5

<210> 299
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 299
Ile Ser Gly Ser Asn Thr Gly Ser Arg Thr
1 5 10

<210> 300
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 300
Cys Ala Lys Ser Ile Tyr Gly Gly Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Cys
1 5 10 15

Gly Val Gly Leu Ile Asp Ala Trp
20

<210> 301
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 301
Ser Ser Asp Tyr
1

<210> 302
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 302
Tyr Asn Asn
1

<210> 303
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 303
Cys Gly Asn Ala Asp Ser Ser Val Gly Val Phe
1 5 10

<210> 304
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 304
caggtgcagc tgcagcagtg gggtgccggt ctgctgaagc cttctgaaac tctgtctctg 60

acttgtgccg tctatggtgg atcattcagc ggctactatt ggtcctggat caggcagccc 120

cctggcaagg gcctggagtg gatcggcgag atcaaccacc ggggctctac caactacaat 180

ccctctctga agagcagggt gaccatctcc gtggacacat ctaagaatca gttcagcctg 240

aagctgagct ccgtgaccgc cgctgataca gccgtgtact attgcacaag gggggaggaa 300

tgggagtcac tgttctttga ttactggggg caggggacac tggtcacagt ctcgagt 357

<210> 305
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 305
gaaatcgtcc tgacccagtc ccccgccacc ctgagcctga gccccggaga aagagccacc 60

ctgtcctgcc gagcaagcca gtccatcagc tcctatctcg cctggtatca gcagaaacca 120

ggccaggctc cccggctgct gatctacggc gcctccaaca gagctacagg aatcccagcc 180

cgcttcagcg gctccggctc tggcacagac tttaccctga caatctctag cctggagcct 240

gaggatttcg ccgtgtacta ttgccagcag agatctaatt ggccactgac attcggcggc 300

ggcacacggg tggagatcaa g 321

<210> 306
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 306
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Glu Glu Trp Glu Ser Leu Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 307
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 307
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 308
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 308
Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 309
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 309
Ile Asn His Arg Gly Ser Thr
1 5

<210> 310
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 310
Cys Thr Arg Gly Glu Glu Trp Glu Ser Leu Phe Phe Asp Tyr Trp
1 5 10 15

<210> 311
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 311
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 312
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 312
Gly Ala Ser
1

<210> 313
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 313
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 314
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 314
caggttcagc tgcagcagtg gggcgccggc ctgctgagac caagcgagac cctgtccctg 60

acatgcgccg tgtatggcga gagcttctcc ggctattact ggaactggat ccggcagcct 120

cccggcaagg gcctggagtg gatcggcgag atcaatcact ccggctccac caattacaac 180

ccatccctga agtctcgggt gacaatcagc gtggatacaa gcaagaccca gttcagcctg 240

aagctgagct ccgtgacagc tgccgatacc gccgtgtatt actgcgccag aggctgggac 300

ctgctggatt ggaatgacta ctggaatgag tactggggcc aggggaccct ggtgaccgtc 360

tcgagt 366

<210> 315
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 315
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtctctgt cccctggcga gcgggccacc 60

ctgtcctgta gagcttctca gtccgtgtct tcctacctgg cttggtacca gcagaagcca 120

ggacaggccc caagactgct gatctatgac gcttccaatc gggctaccgg catcccagct 180

cgctttagcg gctccggctc cggcaccgac ttcaccctga caatcagctc cctggagcca 240

gaggattttg ccgtgtatta ctgtcagcag aggtccaatt ggccactgac atttggcggc 300

ggcacaaagg ttgagatcaa g 321

<210> 316
<211> 122

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 316
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Arg Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Trp Asp Leu Leu Asp Trp Asn Asp Tyr Trp Asn Glu Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 317
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 317
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 318
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 318
Gly Glu Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 319
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 319

Ile Asn His Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 320
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 320
Cys Ala Arg Gly Trp Asp Leu Leu Asp Trp Asn Asp Tyr Trp Asn Glu
1 5 10 15

Tyr Trp

<210> 321
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 321
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 322
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 322
Asp Ala Ser
1

<210> 323
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 323
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 324
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 324
caggttcagc tgcagcagtg gggcgctggc ctgctgaagc cctctgagac cctgtctctg 60

acctgtgccg tgtatggcgg cagcttctcc ggctattact ggaactggat ccgccagccc 120

cccggcaagg gcctggagtg gatcggcgag atcaaccact ccggctctac caactacaat 180

ccttctctga agtccagggt gacaatcagc gtggacacca gcaagaacca gtttagcctg 240

aagctgtcca gcgtgacagc tgccgataca gccgtgtatt actgcgccag aggcgaggat 300

tggggcgaga gcttctttga ttactggggc caggggaccc tggtgaccgt ctcgagt 357

<210> 325
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 325
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtctctgt cccctggcga gcgggccacc 60

ctgagctgtc gggcctccca gtccgtgagc tcctacctgg cttggtatca gcagaagcca 120

ggacaggccc caagactgct gatctacgcc gcttccaatc gggccaccgg catccccgcc 180

agattttccg gctctggctc cggcaccgat ttcaccctga caatcagctc cctggagcca 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag aggtctaatt ggccactgac atttggcggc 300

ggcaccaagg ttgagatcaa g 321

<210> 326
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 326
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Glu Asp Trp Gly Glu Ser Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 327
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 327
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 328
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 328
Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 329
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 329
Ile Asn His Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 330
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 330
Cys Ala Arg Gly Glu Asp Trp Gly Glu Ser Phe Phe Asp Tyr Trp
1 5 10 15

<210> 331
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 331
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 332
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 332
Ala Ala Ser
1

<210> 333
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 333
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 334
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 334
caggttcagc tggtgcagtc cggcgctgag gtgaagaagc ctggagcttc tgtgaaggtt 60

tcctgtaagg tttccggcta tagcctgacc gagatctcta tgcactgggt acggcaagcc 120

cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc tttgacccag aggatggcga gaccatctac 180

gctcagaggt ttcaggggcg cgtgatcatg accgaggata ccagcaccga taccgcctac 240

atggagctgt ccagcctgag atccgaggat accgccgtgt attactgcgc tactggtggc 300

tggggcccca attggttcga tccttggggc caggggaccc tggtgaccgt ctcgagt 357

<210> 335
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 335
gacatccaga tgacacagtc tccttcctct gtgagcgcct ctgtgggcga ccgcgtgacc 60

atcacatgcc gcgcttccca ggggatctct tcctggctgg cttggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctatgct gccagcagcc tgcagtccgg cgtgccttcc 180

aggtttagcg gctccggctc cggcaccgac tttacactga caatcagctc cctgcagccc 240

gaggattttg ccacctatta ctgtcagcag gcgaattcct tccctttac attcggccct 300

ggcaccaagg ttgatatcaa g 321

<210> 336
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 336
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Glu Ile
20 25 30

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Gly Gly Trp Gly Pro Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 337
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 337
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 338
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 338
Gly Tyr Ser Leu Thr Glu Ile Ser
1 5

<210> 339
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 339
Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

<210> 340
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 340
Cys Ala Thr Gly Gly Trp Gly Pro Asn Trp Phe Asp Pro Trp
1 5 10

<210> 341
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 341
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 342
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 342
Ala Ala Ser
1

<210> 343
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 343
Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr Phe
1 5 10

<210> 344
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 344
caggttcagc tgcagcagtc cggccccggc ctggtgaagc caagccagac cctgtctctg 60

acatgcgcca tctccggcga cagcgtgtcc tctaactccg ccgcttggaa ttggatccgg 120

cagtctccat ccagaggcct ggagtggctg ggcagaacct attaccggtc caagtggtac 180

aacgattatg ccgtgtccgt gaagagcaga atcaccatca accctgatac cagcaagaac 240

cagttcagcc tgcagctgaa ttccgtgacc ccagaggata cagccgtgta ttactgtgct 300

agggacgatg attggaatga cttcgattac tggggccagg ggaccctggt gacagtctcg 360

agt 363

<210> 345
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 345
gagatcgtgc tgacccagtc cccagctaca ctgtccctgt ctcccggcga gcgggccacc 60

ctgagctgta gagcttccca gtccgtgtct tcctatctgg cttggtatca gcagaagcca 120

ggacaggccc caaggctgct gatctacgac gcctccaata gagccaccgg catcccagct 180

agattttctg gctccggctc cggcaccgat ttcacactga ccatctctag cctggagcca 240

gaggattttg ctgtatatta ctgccagcag cgcagcaact ggcccctgac atttggcggc 300

ggcaccaagg ttgagatcaa g 321

<210> 346
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 346
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Asp Trp Asn Asp Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 347
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 347
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 348
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 348
Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala
1 5

<210> 349
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 349
Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp
1 5

<210> 350
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 350
Cys Ala Arg Asp Asp Asp Trp Asn Asp Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 351
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 351
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 352
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 352
Asp Ala Ser
1

<210> 353
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 353
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 354
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 354
cagctgcagc tgcaggaaag cggccccggc ctggtgaagc cctctgagac cctgtccctg 60

acatgcaccg tgagcggcga ttccatcagc tcttccagct attactgggg ctggatccgg 120

cagccccccg gcaagggcct ggagtggatc ggcagcatct tctactccgg caatacatat 180

tataatcctt ctctgaagag cagggtgaca atcagcgtgg atacctccaa gaatcagttt 240

agcctgaagc tgagctccgt gacagctgcc gatacagccg tgtattactg cgctagggag 300

gacgattttc tgaccgatta ttacggcgct ttcgacatct ggggccaggg gacaatggtg 360

acagtctcga gt 372

<210> 355
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 355
gatatccaga tgacccagtc tccaagcacc ctgagcgcct ctgtgggcga tcgggtgacc 60

atcacatgtc gggcttctca gtccatcagc agctggctgg cttggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctacaag gcctcttcca gcgagagcgg cgtgccatcc 180

aggtttagcg gctccggctc cggcaccgag tttaccctga ccatctcttc cctgcagccc 240

gatgactttg ccacctacta ctgtcagcag tacaattcct atctgacatt cggcggcggc 300

accaaggttg agatcaag 318

<210> 356
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 356
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Phe Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Asp Asp Phe Leu Thr Asp Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp
100 105 110

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

<210> 357
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 357
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Ser Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Leu Thr
85 90 95

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

<210> 358
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 358
Gly Asp Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr
1 5 10

<210> 359
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 359
Ile Phe Tyr Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 360
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 360
Cys Ala Arg Glu Asp Asp Phe Leu Thr Asp Tyr Tyr Gly Ala Phe Asp
1 5 10 15

Ile Trp

<210> 361
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 361
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 362
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 362
Lys Ala Ser
1

<210> 363
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 363
Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 364
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 364
gaggtgcagc tgctggaatc cggaggagga ctggtccagc caggtggatc cctgcgactg 60

agctgcgccg cttctggctt cgactttaga agctacgcaa tgatgtgggt ccgccaggca 120

ccaggaaagg gactggagtg ggtgggaggg atcaacggtg aagtcggtgg ctctaataca 180

tactatgcac ctgccgtcaa gggaagggct actattagtc gggacaactc aaaaaatacc 240

ctgtatctgc aaatgaacag tctgagggcc gaggataccg ccgtgtacta ttgcgtgaaa 300

ggtgctggcg catgcggcat ctgtaatgac gatattgatg catggggaca ggggaccctg 360

gtgacagtct cgagt 375

<210> 365
<211> 330
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 365
agttatgagc tgactcagga cccagcagtg tcagtcgccc tgggccagac agtgagaatc 60

acttgcagtg gggctggttc atatgcaggc tcctactatt acggatggca ccagcagaag 120

cccggacagg cacctgtgac agtcatctac gacaacgata aaaggccaag caatattccc 180

gaccggttct ctgggtccag ctctggtaac accgcctccc tgaccattac tggggcccag 240

gctgaggacg aagctgatta ttactgtggc tctacaaacg ataatgacga tggcggactg 300

tttggctccg gaactaaggt caccgtccta 330

<210> 366

<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 366
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 Asp Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Asn Gly Glu Val Gly Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Pro
50 55 60

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

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

Tyr Cys Val Lys Gly Ala Gly Ala Cys Gly Ile Cys Asn Asp Asp Ile
100 105 110

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

<210> 367
<211> 110
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 367

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Ser Gly Ala Gly Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Gly Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asp Lys Arg Pro Ser Asn Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Thr Asn Asp Asn Asp
85 90 95

Asp Gly Gly Leu Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 368
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 368
Gly Phe Asp Phe Arg Ser Tyr Ala
1 5

<210> 369
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 369
Ile Asn Gly Glu Val Gly Gly Ser Asn Thr
1 5 10

<210> 370
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 370
Cys Val Lys Gly Ala Gly Ala Cys Gly Ile Cys Asn Asp Asp Ile Asp
1 5 10 15

Ala Trp

<210> 371
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 371
Gly Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr
1 5

<210> 372
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 372
Asp Asn Asp
1

<210> 373
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 373
Cys Gly Ser Thr Asn Asp Asn Asp Asp Gly Gly Leu Phe
1 5 10

<210> 374
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 374
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 375
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 375
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 376
<211> 327
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 376

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 377
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 377
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 378
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 378
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 379
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 379
Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 380
<211> 990
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 380
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgccggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa 990

<210> 381
<211> 1596
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 381
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttggtgag 300

aggccagcac agggagggag ggtgtctgct ggaagccagg ctcagcgctc ctgcctggac 360

gcatcccggc tatgcagtcc cagtccaggg cagcaaggca ggccccgtct gcctcttcac 420

ccggaggcct ctgcccgccc cactcatgct cagggagagg gtcttctggc tttttcccca 480

ggctctgggc aggcacaggc taggtgcccc taacccaggc cctgcacaca aaggggcagg 540

tgctgggctc agacctgcca agagccatat ccgggaggac cctgcccctg acctaagccc 600

accccaaagg ccaaactctc cactccctca gctcggacac cttctctcct cccagattcc 660

agtaactccc aatcttctct ctgcagagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc 720

accgtgccca ggtaagccag cccaggcctc gccctccagc tcaaggcggg acaggtgccc 780

tagagtagcc tgcatccagg gacaggcccc agccgggtgc tgacacgtcc acctccatct 840

cttcctcagc acctgaagcc gccgggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca 900

aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc 960

acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca 1020

agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg 1080

tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc 1140

tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg tgggacccgt ggggtgcgag 1200

ggccacatgg acagaggccg gctcggccca ccctctgccc tgagagtgac cgctgtacca 1260

acctctgtcc ctacagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1320

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1380

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1440

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc 1500

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1560

tacacgcaga agagcctctc cctgtccccg ggtaaa 1596

<210> 382
<211> 981
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 382
gcttccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300

aaatatggtc ccccatgccc accatgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360

ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840

gacggctcct tcttcctcta cagcaggctc accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960

ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 383
<211> 1588
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 383
gcttccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttggtgag 300

aggccagcac agggagggag ggtgtctgct ggaagccagg ctcagccctc ctgcctggac 360

gcaccccggc tgtgcagccc cagcccaggg cagcaaggca ggccccatct gtctcctcac 420

ccggaggcct ctgaccaccc cactcatgct cagggagagg gtcttctgga tttttccacc 480

aggctccggg cagccacagg ctggatgccc ctaccccagg ccctgagcat acaggggcag 540

gtgctgcgct cagacctgcc aagagccata tccgggagga ccctgcccct gacctaagcc 600

caccccaaag gccaaactct ccactccctc agctcagaca ccttctctcc tcccagatct 660

gagtaactcc caatcttctc tctgcagagt ccaaatatgg tcccccatgc ccaccatgcc 720

caggtaagcc aacccaggcc tcgccctcca gctcaaggcg ggacaggtgc cctagagtag 780

cctgcatcca gggacaggcc ccagccgggt gctgacgcat ccacctccat ctcttcctca 840

gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact 900

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac 960

cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 1020

ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 1080

caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc 1140

tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa ggtgggaccc acggggtgcg agggccacat 1200

ggacagaggt cagctcggcc caccctctgc cctgggagtg accgctgtgc caacctctgt 1260

ccctacaggg cagccccgag agccacaggt gtacaccctg cccccatccc aggaggagat 1320

gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc 1380

cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct 1440

ggactccgac ggctccttct tcctctacag caggctcacc gtggacaaga gcaggtggca 1500

ggaggggaat gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca 1560

gaagagcctc tccctgtctc tgggtaaa 1588

<210> 384
<211> 978
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 384
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300

aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 420

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540

gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 960

tccctgtctc cgggtaaa 978

<210> 385
<211> 1585
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 385
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttggtgag 300

aggccagctc agggagggag ggtgtctgct ggaagccagg ctcagccctc ctgcctggac 360

gcaccccggc tgtgcagccc cagcccaggg cagcaaggca ggccccatct gtctcctcac 420

ccggaggcct ctgcccgccc cactcatgct cagggagagg gtcttctggc tttttccacc 480

aggctccagg caggcacagg ctgggtgccc ctaccccagg cccttcacac acaggggcag 540

gtgcttggct cagacctgcc aaaagccata tccgggagga ccctgcccct gacctaagcc 600

gaccccaaag gccaaactgt ccactccctc agctcggaca ccttctctcc tcccagatcc 660

gagtaactcc caatcttctc tctgcagagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc 720

caggtaagcc agcccaggcc tcgccctcca gctcaaggcg ggacaggtgc cctagagtag 780

cctgcatcca gggacaggcc ccagctgggt gctgacacgt ccacctccat ctcttcctca 840

gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc 900

atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc 960

gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca 1020

cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag 1080

gactggctga acggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc 1140

atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggt gggacccgcg gggtatgagg gccacatgga 1200

cagaggccgg ctcggcccac cctctgccct gggagtgacc gctgtgccaa cctctgtccc 1260

tacagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac 1320

caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt 1380

ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga 1440

ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca 1500

ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa 1560

gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1585

<210> 386
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 386
cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 387
<211> 325
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 387
cctaggtcag cccaaggcca accccactgt cactctgttc ccgccctcct ctgaggagct 60

ccaagccaac aaggccacac tagtgtgtct gatcagtgac ttctacccgg gagctgtgac 120

agtggcctgg aaggcagatg gcagccccgt caaggcggga gtggagacca ccaaaccctc 180

caaacagagc aacaacaagt acgcggccag cagctacctg agcctgacgc ccgagcagtg 240

gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa gggagcaccg tggagaagac 300

agtggcccct acagaatgtt cataa 325

<210> 388
<211> 288
<212> PRT
<213> Loài người

<400> 388

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
1 5 10 15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
20 25 30

Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp
35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
65 70 75 80

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
85 90 95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
100 105 110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
115 120 125

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
130 135 140

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
175

145 150 155 160

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly
165 170 175

Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys
180 185 190

Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro
195 200 205

Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly
210 215 220

Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro
225 230 235 240

Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
245 250 255

Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
260 265 270

Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
275 280 285

<210> 389
<211> 301
<212> PRT
<213> Loài người

<400> 389
Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
35 40 45

```
Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
    50                  55                  60

Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
65                  70                  75                  80

Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
                85                  90                  95

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
            100                 105                 110

Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
        115                 120                 125

Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala
145                 150                 155                 160

Glu Thr Gln Thr Leu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Ala Asn Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu
            180                 185                 190

Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly
        195                 200                 205

Ile Cys Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe
    210                 215                 220

Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile
225                 230                 235                 240

Ser Leu Ala Asn Leu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu
                245                 250                 255

Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr
```

260 265 270

Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln
275 280 285

Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met Pro
290 295 300

<210> 390
<211> 525
<212> PRT
<213> Loài người

<400> 390
Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp
1 5 10 15

Val Ala Pro Val Lys Pro Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val
20 25 30

Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile
35 40 45

Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln
50 55 60

His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu
65 70 75 80

Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro
85 90 95

Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly
100 105 110

Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln
115 120 125

Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala
130 135 140

Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro
165 170 175

Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser
180 185 190

Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln
195 200 205

Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser
210 215 220

Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly
225 230 235 240

Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn
245 250 255

Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala
260 265 270

Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val
275 280 285

Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly
290 295 300

Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu
305 310 315 320

Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His
325 330 335

Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr
340 345 350

Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu

355 360 365

Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser
370 375 380

Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala
385 390 395 400

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln
405 410 415

Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser
420 425 430

Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly
435 440 445

His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu
450 455 460

Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro
465 470 475 480

Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln
485 490 495

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro
500 505 510

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu
515 520 525

<210> 391
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polynucleotit"

<400> 391
gctagcctct tacgagctga ctcagccacc ttccgtgtcc gtgtccccag gacagaccgc 60

aagaatcaca tgcagtggcg gatccagcta ctcatatggg tggttccagc agaagcctgg 120

tcaggccccc gtgacagtca tctatgagag caacaatagg ccttctgaca ttccagaacg 180

gtttagtggc tctagttcag gaaccacagt gactctgacc atcagcgggg tccaggccga 240

ggacgaagct gattactatt gtggcaacgc tgattccagc tctggaattt tcgggtccgg 300

tacaaaagtg actgtcctag g 321

<210> 392
<211> 104
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp polypeptit"

<400> 392
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 Tyr Ser Tyr Gly Trp
20 25 30

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Val Ile Tyr Glu Ser
35 40 45

Asn Asn Arg Pro Ser Asp 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 Asn Ala Asp Ser Ser Ser Gly Ile Phe Gly
85 90 95

Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100

<210> 393
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 393
Ser Ser Tyr Ser
1

<210> 394
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 394
Glu Ser Asn
1

<210> 395
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp peptit"

<400> 395
Cys Gly Asn Ala Asp Ser Ser Ser Gly Ile Phe
1 5 10

<210> 396
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả Trình tự nhân tạo: Tổng hợp

peptit"

<400> 396
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 397
<211> 6
<212> PRT
<213> Loài người

<400> 397
Lys Ile Glu Glu Leu Glu
1 5