



(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) 
1-0022175

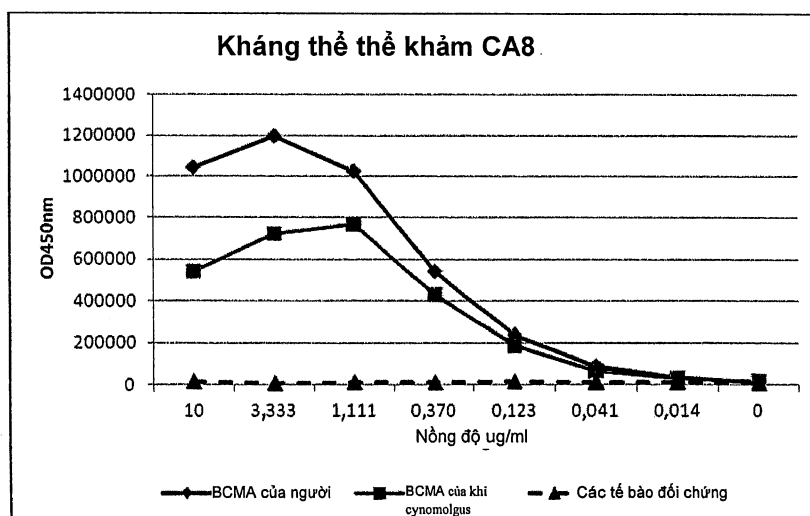
(51)⁷ **C07K 16/28, A61K 47/48**

(13) **B**

- (21) 1-2013-03882 (22) 24.05.2012
(86) PCT/EP2012/059762 24.05.2012 (87) WO2012/163805 06.12.2012
(30) 61/490,732 27.05.2011 US
61/647,196 15.05.2012 US
(45) 25.11.2019 380 (43) 25.04.2014 313
(73) Glaxo Group Limited (GB)
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom
(72) ALGATE, Paul (GB), CLEGG, Stephanie Jane (GB), CRAIGEN, Jennifer, L. (GB),
HAMBLIN, Paul Andrew (GB), LEWIS, Alan Peter (GB), PARMAR, Radha Shah
(GB), MAYES, Patrick (US), WATTAM, Trevor Anthony Kenneth (GB)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) **PROTEIN GẮN KẾT KHÁNG NGUYÊN GẮN KẾT ĐẶC HIỆU VỚI KHÁNG NGUYÊN TRƯỞNG THÀNH CỦA TẾ BÀO B (BCMA), THỂ TIẾP HỢP MIỄN DỊCH CHỨA PROTEIN GẮN KẾT KHÁNG NGUYÊN NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG**

(57) Sáng chế đề cập đến protein gắn kết kháng nguyên và các đoạn của chúng mà gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên trưởng thành của tế bào B (B Cell Maturation Antigen-BCMA), cụ thể là BCMA của người (hBCMA) và protein này ức chế sự gắn kết của BAFF và APRIL với thụ thể BCMA. Sáng chế còn mô tả dược phẩm, các phương pháp sàng lọc và điều trị trong y học.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến protein gắn kết kháng nguyên và các đoạn của nó mà gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên trưởng thành của tế bào B (B cell maturation antigen-BCMA) và cụ thể là BCMA của người (hBCMA). Sáng chế cũng đề xuất các đoạn gắn kết kháng nguyên này dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn, dược phẩm chứa đoạn gắn kết với kháng nguyên này và phương pháp sản xuất dược phẩm này. Các phương án khác của sáng chế được đề xuất trong phần mô tả dưới đây.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

BCMA (CD269 hoặc TNFRSF17) là một thành viên của họ chung thụ thể TNF. BCMA là một thụ thể màng nguyên vẹn không được glycosyl hóa cho các phối tử BAFF và APRIL. Các phối tử của BCMA cũng có thể gắn kết với các thụ thể khác: TACI (chất tương tác phối tử cyclophilin và chất điều biến canxi và chất hoạt hóa xuyên màng), mà gắn kết với APRIL và BAFF; cũng như là BAFF-R (thụ thể BAFF hoặc BR3), mà thể hiện ái lực cao, nhưng bị giới hạn đối với BAFF. Các thụ thể này cùng với các phối tử tương ứng của chúng điều hòa các khía cạnh khác nhau của miễn dịch thể dịch, sự phát triển tế bào B và sự cân bằng nội mô.

Sự biểu hiện của BCMA thường được giới hạn ở chuỗi thể hệ tế bào B và được thông báo là tăng ở lần biệt hóa tế bào B cuối. BCMA được biểu hiện bởi nguyên tương bào của người, tương bào từ amidan, lách và tủy xương, nhưng cũng được tổng hợp bởi các tế bào B nhớ ở amidan và bởi các tế bào B trung tâm mầm, mà có kiểu hình TACI-BAFFR thấp (Darce et al, 2007). BCMA hầu như không có mặt trên các tế bào B nhớ và tế bào B nguyên thể (Novak et al.,

2004a and b). Kháng nguyên BCMA được biểu hiện trên bề mặt tế bào, vì thế dễ tiếp cận với kháng thể, nhưng cũng được biểu hiện trong thể golgi. Như được gợi ý bằng profin biểu hiện của nó, việc truyền tín hiệu qua BCMA, thường có liên quan đến sự tăng sinh và khả năng sống sót của tế bào B, là quan trọng đối với các giai đoạn muộn của quá trình biệt hóa tế bào B, cũng như là khả năng sống sót của các nguyên tương bào (Avery et al., 2003) và tương bào tủy xương có tuổi thọ cao (O'Connor et al., 2004). Hơn thế nữa, nếu BCMA gắn kết với APRIL có ái lực cao, thì trực truyền tín hiệu BCMA-APRIL được gợi ý là chiếm ưu thế ở các giai đoạn muộn của quá trình biệt hóa tế bào B, có lẽ là sự tương tác thích hợp nhất về mặt sinh lý.

Bệnh đa u tủy (multiple myeloma-MM) là một bệnh ác tính tế bào B đơn dòng mà xảy ra ở nhiều vị trí trong tủy xương trước khi lan sang hệ tuần hoàn; nguyên phát, hoặc tiến triển từ bệnh gama đơn dòng có mức tin cậy chưa xác định (monoclonal gammopathy of undetermined significance-MGUS). Bệnh này thường được đặc trưng bởi lượng paraprotein tăng và hoạt tính tế bào hủy xương tăng, cũng như là tăng canxi huyết, giảm tế bào máu, rối loạn chức năng thận, tăng đột nhót và bệnh thần kinh ngoại biên. Cũng phổ biến là giảm cả lượng kháng thể bình thường và số bạch cầu trung tính, dẫn đến nhạy với bệnh truyền nhiễm đe dọa mạng sống. BCMA có liên quan đến sự phát triển và khả năng sống sót của các dòng tế bào u tủy in vitro (Novak et al., 2004a and b; Moreaux et al., 2004).

Sự biểu hiện BCMA (cả sản phẩm phiên mã và protein) được báo cáo là có liên quan đến sự tiến triển bệnh MM. Bằng cách sử dụng vi dây Affymetrix, đã chứng minh được rằng các gen TACI và BCMA được biểu hiện quá mức ở các tế bào đa u tủy (Multiple Myeloma Cells-MMC) so với bản đối chiếu bình thường của chúng (Moreaux et al, 2004). Phân tích sự biểu hiện gen đã được sử dụng để so sánh các tế bào u tủy của người với tương bào đã tinh chế thu được từ bệnh nhân bị bệnh MGUS và từ tủy xương bình thường cũng như là với các tế bào khối u nguyên phát từ bệnh ung thư bạch cầu chuỗi thể hệ tế bào B (Bellucci

et al, 2005). Gen BCMA được biểu hiện nhiều ở tất cả các mẫu u tủy. Mặc dù, tương bào đã tinh chế thu được từ bệnh nhân bị bệnh MGUS có biểu hiện BCMA thấp hơn, nhưng không có sự chênh lệch đáng kể khi so sánh với sự biểu hiện được nhận thấy ở tương bào bình thường hoặc các tế bào u tủy. Ngược lại, sự biểu hiện BCMA thấp hơn đáng kể ở bệnh bạch cầu lympho mạn tính tế bào B (Chronic Lymphocytic Leukaemia-CLL), bệnh bạch cầu lympho cấp tính tiền tế bào B (Acute Lymphocytic Leukaemia-ALL) và ALL tế bào T (T-ALL). Các mẫu chuột mà biểu hiện quá mức BAFF hoặc APRIL do chuyển gen có u lympho tế bào B tăng đáng kể (Batten et al., 2004 - BAFF; Planelles et al., 2004 - APRIL). Ở người, một lượng dư BAFF và APRIL đã được phát hiện trong huyết thanh và các vi môi trường của bệnh nhân có một số u ác tính tế bào B, cũng như là các bệnh khác có liên quan đến tế bào B.

Tất cả các bằng sáng chế và các tài liệu viện dẫn được mô tả trong sáng chế này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên mà gắn kết với các đích liên kết với màng và trong đó protein gắn kết kháng nguyên có khả năng nhập nội. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thể tiếp hợp miễn dịch bao gồm protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế và chất gây độc tế bào. Theo một phương án khác, protein gắn kết kháng nguyên có chức năng hiệu ứng ADCC, ví dụ, protein gắn kết kháng nguyên có chức năng hiệu ứng ADCC tăng cường.

Sáng chế đề xuất các protein gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với BCMA, ví dụ các kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với BCMA và ức chế sự gắn kết của BAFF và/hoặc APRIL với thụ thể BCMA. Sáng chế cũng đề xuất các protein gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với BCMA và ức chế sự gắn kết của BAFF và/hoặc APRIL với BCMA, trong đó protein gắn kết kháng nguyên có khả năng gắn kết với Fc γ RIIIA hoặc có thể có chức năng hiệu ứng qua trung gian Fc γ RIIIA.

Các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế gắn kết đặc hiệu với BCMA và ức chế sự gắn kết của BAFF và/hoặc APRIL với BCMA, trong đó protein gắn kết kháng nguyên có khả năng gắn kết với FcγRIIIA tăng cường hoặc có chức năng hiệu ứng qua trung gian FcγRIIIA tăng cường. Theo một phương án, protein gắn kết kháng nguyên có khả năng nhập nội.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế như được mô tả ở đây mà gắn kết với BCMA không liên kết với màng, ví dụ với BCMA huyết thanh.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất thể tiếp hợp miễn dịch bao gồm protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế và chất gây độc tế bào.

Theo một phương án khác, các protein gắn kết kháng nguyên được tiếp hợp với một độc tố như auristatin. Theo một phương án khác, thể tiếp hợp được chất là vcMMAE hoặc mcMMAF.

Protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có liên quan đến, hoặc thu được từ kháng thể đơn dòng của chuột CA8. Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng của CA8 của chuột được đề xuất là SEQ ID NO. 7 và trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ của CA8 của chuột được đề xuất là SEQ ID NO. 9.

Các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có liên quan đến, hoặc thu được từ kháng thể đơn dòng của chuột S336105A07. Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng của S336105A07 của chuột được đề xuất là SEQ ID NO. 140 và trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ của S336105A07 của chuột được đề xuất là SEQ ID NO. 144.

Các kháng thể đơn dòng khác của chuột mà cũng có thể thu được các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế được bao gồm trong bảng C.

Vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) theo sáng chế có thể chứa các CDR dưới đây và các biến thể của các CDR này (như được xác định bởi Kabat (Kabat et al; Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987)):

CDRH1 được đề xuất là SEQ ID NO. 1 hoặc SEQ ID NO. 182

CDRH2 được đề xuất là SEQ ID NO. 2 hoặc SEQ ID NO. 183

CDRH3 được đề xuất là SEQ ID NO. 3 hoặc SEQ ID NO. 184

Vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) theo sáng chế có thể chứa các CDR dưới đây hoặc các biến thể của các CDR này (như được xác định bởi Kabat (Kabat et al; Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987)):

CDRL1 được đề xuất là SEQ ID NO. 4 hoặc SEQ ID NO. 185

CDRL2 được đề xuất là SEQ ID NO. 5 hoặc SEQ ID NO. 186

CDRL3 được đề xuất là SEQ ID NO. 6 hoặc SEQ ID NO. 187

Sáng chế cũng đề xuất trình tự polynucleotit mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng của protein gắn kết kháng nguyên bất kỳ trong số các protein gắn kết kháng nguyên được mô tả ở đây, và polynucleotit mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của protein gắn kết kháng nguyên bất kỳ trong số các protein gắn kết kháng nguyên được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng đề xuất trình tự polynucleotit mã hóa chuỗi nặng của protein gắn kết kháng nguyên bất kỳ trong số các protein gắn kết kháng nguyên được mô tả ở đây, và polynucleotit mã hóa chuỗi nhẹ của protein gắn kết kháng nguyên bất kỳ trong số các protein gắn kết kháng nguyên được mô tả ở đây.

Các polynucleotit này là trình tự mã hóa mà tương ứng với các trình tự polypeptit tương đương, tuy nhiên cần hiểu rằng các trình tự polynucleotit này có thể được tách dòng trong vector biểu hiện cùng với codon khởi đầu, trình tự tín hiệu thích hợp và codon kết thúc.

Sáng chế cũng đề xuất tế bào chủ được chuyển nhiễm hoặc được biến nạp tái tổ hợp chứa một hoặc nhiều polynucleotit mã hóa chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của protein gắn kết kháng nguyên bất kỳ trong số các protein gắn kết kháng nguyên được mô tả ở đây.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp tổng hợp protein gắn kết kháng nguyên bất kỳ trong số các protein gắn kết kháng nguyên được mô tả ở đây, trong đó phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ chứa vector thứ nhất và thứ hai, vector thứ nhất này chứa polynucleotit mã hóa chuỗi nặng của protein gắn kết kháng nguyên bất kỳ trong số các protein gắn kết kháng nguyên được mô tả ở đây và vector thứ hai này chứa polynucleotit mã hóa chuỗi nhẹ của protein gắn kết kháng nguyên bất kỳ trong số các protein gắn kết kháng nguyên được mô tả ở đây, trong môi trường nuôi cấy thích hợp, ví dụ môi trường nuôi cấy không chứa huyết thanh.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây và chất mang được dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với sự ức chế hoặc phong bế BCMA như điều biến tương tác giữa BCMA và các phối tử của nó, BAFF hoặc APRIL trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị protein gắn kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây.

Do đó, mục đích của sáng chế là mô tả phương pháp điều trị để điều trị các bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến tế bào B như các bệnh do tương bào hoặc do kháng thể gây ra hoặc các bệnh ác tính do tương bào như bệnh đa u tủy chẳng hạn (Multiple Myeloma-MM). Cụ thể là, mục đích của sáng chế là tạo ra các protein gắn kết kháng nguyên, đặc biệt là các kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với BCMA (ví dụ, hBCMA) và điều biến (ví dụ, ức chế hoặc phong bế) tương tác giữa BCMA và các phối tử của nó như BAFF và/hoặc APRIL khi điều trị bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với sự điều biến tương tác đó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhân là người bị bệnh hoặc rối loạn do tế bào B gây ra như bệnh do kháng thể hoặc tương bào gây ra hoặc các bệnh ác tính do tương bào gây ra như ví dụ bệnh đa u tủy (MM), trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhân là người bị bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc bệnh đa xơ cứng, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: Thử nghiệm gắn kết FMAT – hình vẽ này thể hiện các kết quả của thử nghiệm FMAT đối với kháng thể gắn kết với các tế bào HEK293 biểu hiện BCMA của người và của khỉ cynomolgus. CA8 khảm của người gắn kết tốt với các tế bào biểu hiện BCMA của người và của khỉ cynomolgus.

Fig.2: Thử nghiệm gắn kết ELISA – Hình vẽ này thể hiện các kết quả ELISA của kháng thể CA8 gắn kết với các protein tái tổ hợp BCMA của người và của khỉ cynomolgus. Hình vẽ này rõ ràng chỉ ra rằng các kháng thể CA8 khảm của người gắn kết với các protein BCMA của người và của khỉ cynomolgus ở mức tương đương nhau.

Fig.3: Thử nghiệm gắn kết BiaCore – Hình vẽ này thể hiện sự gắn kết của CA8 với các protein BCMA-Fc, TACI-Fc và BAFF-R-Fc trong thử nghiệm Biacore. Kháng thể khảm CA8 không gắn kết với các protein TACI hoặc BAFF-R.

Fig.4: Thử nghiệm gắn kết tế bào – Hình vẽ này thể hiện sự gắn kết của S307118G03, S3222110D07, S332121F02 và S332126E04 của chuột với các tế bào đa u tủy H929 và S33221 10D07, S332121 F02 và S332126E04 với các tế bào ARH77 được chuyển nhiễm BCMA như được xác định bằng FACS. Dòng tế bào đa u tủy H929 hoặc các tế bào chuyển nhiễm biểu hiện BCMA ARH77-hBCMA 10B5 được nhuộm bằng kháng thể kháng BCMA của chuột hoặc đối chứng isotyp IgG2a của chuột được nhuộm bằng kháng thể kháng BCMA của chuột (biểu đồ đặc) hoặc đối chứng isotyp IgG2a của chuột (biểu đồ rỗng). Các tế bào được phân tích bằng FACS để phát hiện kháng thể gắn kết với tế bào.

Fig.5: Thử nghiệm gắn kết tế bào – Hình vẽ này thể hiện sự gắn kết của CA8 khảm với một nhóm dòng tế bào đa u tủy như được xác định bằng FACS. Gắn kết với H929, OPM-2, JJN-3 và U266 được kiểm tra bằng các trị số đếm tế bào dòng chảy và cường độ huỳnh quang trung bình (mean fluorescence intensity-MFI) được đo để xác định sự gắn kết. Synagis được sử dụng làm đối chứng isotyp không thích hợp.

Fig.6: Thử nghiệm gắn kết tế bào – Hình vẽ này thể hiện các đường cong gắn kết của các biến thể CA8 được làm tương thích với người với các tế bào ARH77 được chuyển nhiễm BCMA (A) và các tế bào đa u tủy H929 (B) như được xác định bằng FACS. Các biến thể được làm tương thích với người J6M0, J6M1, J6M2, J9M0, J9M1 và J9M2 được thử nghiệm bằng các trị số đếm tế bào dòng chảy và cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) được đo để xác định sự gắn kết so với thể khảm CA8.

Fig.7: Các thử nghiệm trung hòa phối tử - (A và B) Hình vẽ này thể hiện khả năng trung hòa sự gắn kết của BAFF hoặc APRIL tái tổ hợp với BCMA tái tổ hợp phủ trên đĩa ELISA của CA8 và J6M0. Các trị số OD được sử dụng để tính toán sự ức chế qua trung gian kháng thể, tín hiệu tối đa thu được nhờ một mình phối tử thích hợp gắn kết với BCMA tái tổ hợp. Số liệu được thể hiện ở dạng phần trăm ức chế tín hiệu tối đa. Các kháng thể được thử nghiệm là CA8 khảm và CA8 được làm tương thích với người phiên bản J6M0 ở cả dạng kiểu đại và dạng được loại nhóm fucosyl (Potelligent).

(A) Trung hòa sự gắn kết của phối tử BAFF; (B)- Trung hòa sự gắn kết của phối tử APRIL.

(C) – Hình vẽ này thể hiện khả năng ức chế sự phosphoryl hóa NFKappaB ở các tế bào H929 do BAFF hoặc APRIL gây ra của kháng thể J6M0 BCMA. Các tế bào H-929 được rửa ba lần để loại bỏ sBCMA bất kỳ và được tái tạo huyền phù trong môi trường không chứa huyết thanh. Kháng thể potelligent J6M0 được bổ sung vào đĩa có 96 lỗ để thu được nồng độ trong lỗ cuối lên đến 100ug/ml cùng với phối tử BAFF hoặc APRIL thu được nồng độ trong lỗ cuối

bằng 0,6 hoặc 0,2ug/ml tương ứng. Sau đó, các tế bào H-929 được cấy ở nồng độ $7,5 \times 10^4$ tế bào/lỗ trong môi trường không chứa huyết thanh. 30 phút sau, các tế bào được dung giải và mức NFkappaB được phosphoryl hóa được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm MSD pNFkappaB. Đầu đọc MSD 502819. Đây là số liệu thu được từ các thử nghiệm độc lập. Mỗi số liệu là giá trị trung bình/độ lệch chuẩn của hai lần thử nghiệm.

Fig.8: Thử nghiệm ADCC – Hình vẽ này thể hiện hoạt tính ADCC của CA8 khảm và CA8 đã loại nhóm fucosyl (Fc được tăng cường) với các tế bào đích biểu hiện BCMA.

Các tế bào NK của người được ủ với các tế bào đích được chuyển nhiễm BCMA ARH77 10B5 được đánh dấu europi khi có mặt kháng thể ở các nồng độ khác nhau. Lượng europi giải phóng khỏi các tế bào đích được đo và mức dung giải riêng được tính toán. (A) Các đường cong đáp ứng liều ADCC của CA8 khảm so với đối chứng isotyp. (B) Các đường cong đáp ứng liều ADCC của CA8 khảm và CA8 khảm được loại nhóm fucosyl (Fc được tăng cường), kháng dòng tế bào biểu hiện BCMA ARH77 10B5.

Fig.9: Thử nghiệm ADCC – Hình vẽ này thể hiện thử nghiệm ADCC trên các kháng thể được làm tương thích với người CA8 bằng cách sử dụng các tế bào đích biểu hiện BCMA ARH77.

PBMC của người được ủ với các tế bào đích đã chuyển nhiễm BCMA ARH77 được đánh dấu bằng europi với một khoảng nồng độ của dãy J5, J6, J7, J8 hoặc J9 của các kháng thể CA8 được làm tương thích với người. Lượng europi giải phóng khỏi các tế bào đích được đo và mức dung giải riêng được tính toán. Các trị số EC50 được tính theo đơn vị ug/ml.

Fig.10: Thử nghiệm ADCC – Hình vẽ này thể hiện hoạt tính ADCC của S332121 F02 khảm (A), S33221 10D07 (B) S3071 18G03 (C) và S3071 18G03 H3L0 được làm tương thích với người (D) kháng các tế bào đích ARH7710B5 và tế bào NK đã tinh chế làm các tế bào hiệu ứng. Các tế bào đích NK của người được ủ với các tế bào đích được chuyển nhiễm BCMA ARH77 10B5 được đánh

dầu europi khi có mặt kháng thể với các nồng độ khác nhau. Lượng europi giải phóng khỏi các tế bào đích được đo và mức dung giải riêng được tính toán.

Fig.11: Các đường cong đáp ứng liều của thử nghiệm khả năng sống sót – Hình vẽ này thể hiện các đường cong đáp ứng liều trong thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào đối với kháng thể CA8 thể khảm, vcMMAE-CA8 thể khảm và thể tiếp hợp được chất-kháng thể mMMAF-CA8 thể khảm ở các dòng tế bào đa u tủy (A) NCI-H929 (B) U266-B1 (C) JJN3 và (D) OPM2. Kháng thể được bổ sung vào tế bào và số tế bào sống sót sau 96 giờ được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm CelltiterGlo. Số liệu thể hiện là trị số trung bình của ba lần đánh giá bằng thử nghiệm CelltiterGlo. Các cột sai số là sai số chuẩn.

Fig.12: Tác động của kháng thể thể khảm CA8 đến chu kỳ tế bào.

(A) Sơ đồ chu kỳ tế bào của các tế bào NCI-H929 được xử lý bằng CA8 thể khảm không được tiếp hợp, ADC vcMMAE-CA8 thể khảm hoặc ADC mMMAF-CA8 thể khảm ở nồng độ 50ng/ml đối với các thời điểm được nêu. Paclitaxel (100nM) được sử dụng làm đối chứng dương đối với sự ngừng chu kỳ tế bào G2/M và sự chết tế bào. IgG1 của người đối chứng được sử dụng làm đối chứng âm. Phân tích chu kỳ tế bào được tiến hành ở các thời điểm nêu trên các đồ thị. (B) Định lượng chất chỉ thị ngừng G2/M của quần thể tế bào 4N ADN và (C) chất chỉ thị sự chết tế bào của quần thể tế bào phụ 2N ADN đối với mỗi lần xử lý được thể hiện. Các tế bào được cấy vào đĩa có 12 lỗ (2×10^5 tế bào mỗi lỗ trong 1ml RPMI + 10% FBS). Kháng thể hoặc ADC được bổ sung vào 6 giờ sau khi cấy tế bào.

Fig.13: Tác động của CA8 thể khảm đến phospho-histon H3.

Xử lý ADC CA8 thể khảm dẫn đến làm tăng khả năng nhuộm các tế bào NCI-H929 bằng phospho-Histon H3. (A,B) Các sơ đồ điểm của các tế bào được nhuộm bằng propidium iodide để đo lượng ADN (FL3-H) trục x và kháng thể (FL1-H) kháng phospho-Histon H3 (Thr11) trục y sau khi xử lý bằng IgG đối chứng (A) hoặc mMMAF-CA8 thể khảm (B). (C) Định lượng các tế bào NCI-H929 dương tính với phospho-Histon H3 sau 48 giờ xử lý bằng các ADC CA8 thể

khảm có nồng độ đã nêu. Pactitaxel (100nM) được sử dụng làm đối chứng dương cho sự ngừng gián phân và IgG1 thể khảm đối chứng được sử dụng làm đối chứng âm. Các tế bào được cấy vào các đĩa có 12 lỗ (2×10^5 tế bào mỗi lỗ trong 1ml RPMI + 10% FBS). Kháng thể hoặc thể tiếp hợp được chất-kháng thể (antibody drug conjugate-ADC) được bổ sung vào 6 giờ sau khi cấy tế bào.

Fig.14: Tác động của CA8 thể khảm đến Annexin-V.

Xử lý bằng ADC CA8 thể khảm dẫn đến làm tăng khả năng nhuộm các tế bào NCI-H929 bằng Annexin-V.

(A) Các biểu đồ của Annexin-V-FITC (FL1-H; các hình vẽ đầu) và nhuộm các tế bào sống bằng propidi iodua (FL3-H; các hình vẽ cuối) sau khi xử lý bằng ADC CA8 thể khảm có nồng độ tăng dần (B) Định lượng các tế bào NCI-H929 dương tính với Annexin-V sau 96 giờ xử lý bằng ADC CA8 thể khảm có nồng độ đã nêu. Pactitaxel (100nM) được sử dụng làm đối chứng dương về sự chết tế bào theo chương trình và IgG1 khảm đối chứng được sử dụng làm đối chứng âm. Các tế bào được cấy vào đĩa có 12 lỗ (2×10^5 tế bào mỗi lỗ trong 1ml RPMI + 10% FBS). Kháng thể hoặc ADC được bổ sung vào 6 giờ sau khi cấy tế bào.

Fig.15: Các đường cong đáp ứng liều trong thử nghiệm khả năng sống sót – Hình vẽ này thể hiện các đường cong đáp ứng liều của kháng thể không được tiếp hợp (trần) và các thể tiếp hợp được chất-kháng thể mMMAF và vMMAE của CA8 thể khảm hoặc kháng thể J6M0 được làm tương thích với người. Các thể tiếp hợp được chất kháng thể được thử nghiệm chống lại các dòng tế bào đa u tủy của người NCI-H929 và OPM2.

Fig.16: Các đường cong đáp ứng liều trong thử nghiệm khả năng sống sót – Hình vẽ này thể hiện các đường cong đáp ứng liều của các kháng thể không được tiếp hợp, các thể tiếp hợp được chất kháng thể vMMAE và mMMAF của các kháng thể kháng BCMA của chuột S332121 F02, S3221 10D07, S332126E04 và S307118G03 ở các dòng tế bào đa u tủy của người NCI-H929 và U266-B1.

Fig.17 Hoạt tính gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody dependent cell cytotoxicity-ADCC) của các phân tử ADC J6M0 – Hình vẽ này thể hiện thử nghiệm ADCC trên các kháng thể J6M0 bằng cách sử dụng các tế bào đích biểu hiện BCMA ARH77. Các tế bào máu đơn nhân ngoại vi của người (peripheral blood mononuclear cell-PBMC) được ủ với các tế bào đích được chuyển nhiễm BCMA ARH77 được đánh dấu bằng europi khi có mặt một dãy các nồng độ J6M0 WT và các kháng thể BCMA potelligent được tiếp hợp với MMAE, MMAF, hoặc kháng thể không được tiếp hợp. Mức giải phóng europi được kiểm tra trên máy đọc đa nhãn Victor 2 1420.

Fig.18 Các đường cong đáp ứng liều ADCC của CA8 J6M0 Potelligent chống lại một nhóm gồm 5 dòng tế bào đa u tủy – PBMC của người được ủ với các tế bào đích đa u tủy khi có mặt kháng thể CA8 J6M0 potelligent ở các nồng độ khác nhau ở tỷ lệ E:T bằng 50:1 trong 18 giờ. Sau đó, phần trăm các tế bào đích còn lại trong bộ phận tác động cùng với hỗn hợp đích được đo bằng FACS bằng cách sử dụng kháng thể kháng CD138 được đánh dấu huỳnh quang để phát hiện các tế bào đích và phần trăm gây độc tế bào được tính toán. A) Các đường cong đáp ứng liều được lấy làm ví dụ đối với CA8 J6M0 potelligent đối với năm dòng tế bào đa u tủy được thử nghiệm. Mỗi số liệu là từ giá trị thu được từ một lần thử nghiệm.

Fig.19 Tác động của thang liều của J6M0 và J6M0 được tiếp hợp được chất đến sự phát triển và sự hình thành các tế bào NCI-H929 ở chuột CB.17 SCID. Thể tích khối u theo tính toán của các khối u NCI-H929 ở chuột CB17 SCID sau khi dùng liều 50 hoặc 100ug J6M0 kháng BCMA hoặc đối chứng isotyp IgG1 không được tiếp hợp hoặc được tiếp hợp với MMAE hoặc MMAF qua đường trong màng bụng hai lần một tuần trong hai tuần. Số liệu thể hiện là thể tích khối u trung bình của mỗi nhóm n=5.

Fig.20- Xác định lượng BCMA hòa tan trong huyết thanh thu được từ những người tình nguyện khỏe mạnh và các bệnh nhân bị u tủy. Các mẫu huyết thanh từ các mẫu bệnh nhân MM được lấy ra ở các giai đoạn khác nhau (bệnh

tiến triển, thuyên giảm, tái phát, mới được chẩn đoán và các giai đoạn khác). Các mẫu được thể hiện trong hình vẽ này là các mẫu từ huyết thanh được pha loãng theo tỷ lệ 1/500 trước khi thử nghiệm.

Kit Human BCMA/TNFRSF17 sandwich ELISA từ R& D Systems mà đo các mức hòa tan BCMA của người được sử dụng để phát hiện BCMA theo quy trình chuẩn của kit này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất các protein gắn kết kháng nguyên mà gắn kết với các đích liên kết với màng và trong đó protein gắn kết kháng nguyên có khả năng nhập nội. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất thể tiếp hợp miễn dịch bao gồm protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế và chất gây độc tế bào. Theo một phương án khác, protein gắn kết kháng nguyên có chức năng hiệu ứng ADCC, ví dụ protein gắn kết kháng nguyên có chức năng hiệu ứng ADCC tăng cường.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các protein gắn kết kháng nguyên hoặc các đoạn của chúng mà gắn kết đặc hiệu với BCMA, ví dụ gắn kết đặc hiệu với BCMA của người (hBCMA) và ức chế sự gắn kết của BAFF và/hoặc APRIL với thụ thể BCMA.

Theo một phương án khác, các protein gắn kết kháng nguyên hoặc các đoạn của sáng chế gắn kết đặc hiệu với BCMA và ức chế sự gắn kết của BAFF và/hoặc APRIL với BCMA, trong đó các protein gắn kết kháng nguyên hoặc các đoạn của chúng có khả năng gắn kết với FcγRIIIA và can thiệp vào các chức năng hiệu ứng qua trung gian FcγRIIIA, hoặc có chức năng hiệu ứng qua trung gian FcγRIIIA tăng cường. Theo một phương án của sáng chế như được đề xuất ở đây, các protein gắn kết kháng nguyên có khả năng nhập nội.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế như được mô tả ở đây mà gắn kết với BCMA không liên kết với màng, ví dụ BCMA huyết thanh.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây, trong đó protein gắn kết kháng nguyên chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO. 3 hoặc biến thể của SEQ ID NO. 3.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây, trong đó protein gắn kết kháng nguyên còn chứa một hoặc nhiều trong số: CDR H1 của SEQ. ID. NO: 1, CDRH2: SEQ. ID. NO: 2: CDRL1: SEQ. ID. NO: 4, CDRL2: SEQ. ID. NO: 5 và/hoặc CDRL3: SEQ. ID. NO: 6 và/hoặc các biến thể của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây, trong đó protein gắn kết kháng nguyên chứa CDRH3 nêu trong SEQ ID NO.184 hoặc biến thể của SEQ ID NO. 184.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây, trong đó protein gắn kết kháng nguyên còn chứa một hoặc nhiều trong số: CDR H1 nêu trong SEQ. ID. NO: 182, CDRH2: SEQ. ID. NO: 183: CDRL1: SEQ. ID. NO: 185, CDRL2: SEQ. ID. NO: 186 và/hoặc CDRL3: SEQ. ID. NO: 187 và hoặc các biến thể của chúng.

Theo một khía cạnh khác, protein gắn kết kháng nguyên chứa CDR H3 nêu trong SEQ. ID. NO: 3: CDRH2: SEQ. ID. NO: 2: CDR H1 nêu trong SEQ. ID. NO:1: CDRL1: SEQ. ID. NO: 4: CDRL2: SEQ. ID. NO: 5 và CDRL3: SEQ. ID. NO: 6.

Theo một khía cạnh khác, protein gắn kết kháng nguyên chứa CDR H3 nêu trong SEQ. ID. NO: 184: CDRH2: SEQ. ID. NO: 183: CDR H1 nêu trong SEQ. ID. NO:182: CDRL1: SEQ. ID. NO: 185: CDRL2: SEQ. ID. NO: 186 và CDRL3: SEQ. ID. NO: 187.

Các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ theo sáng chế mà có thể được định hình thành cấu trúc kháng thể tự nhiên hoặc đoạn có chức năng hoặc dạng tương tự của nó.

Protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có thể chứa các vùng VH theo sáng chế được định hình thành kháng thể có chiều dài đầy đủ, đoạn (Fab')₂, đoạn Fab, hoặc dạng tương tự của chúng (như scFV, kháng thể đặc hiệu với hai, ba hoặc bốn kháng nguyên, Tandabs v.v.), nếu được bắt cặp với chuỗi nhẹ thích hợp. Kháng thể này có thể là IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4; hoặc IgM; IgA, IgE hoặc IgD hoặc biến thể được cải biến của chúng. Do đó, vùng không đổi của chuỗi nặng của kháng thể được chọn lọc. Vùng không đổi của chuỗi nhẹ có thể là vùng gấp cố định kappa hoặc lambda. Hơn thế nữa, protein gắn kết kháng nguyên có thể bao gồm các dạng cải biến của tất cả các lớp, ví dụ các dime IgG, các thể đột biến Fc không còn gắn kết với các thụ thể Fc hoặc can thiệp vào sự gắn kết C1q. Protein gắn kết kháng nguyên cũng có thể là kháng thể thể khám thuộc loại được mô tả trong WO86/01533 mà bao gồm vùng gắn kết với kháng nguyên và vùng không phải globulin miễn dịch.

Vùng cố định được chọn theo chức năng bất kỳ cần thiết, ví dụ IgG1 có thể thể hiện khả năng dung giải thông qua việc gắn kết với bổ thể và/hoặc sẽ can thiệp vào ADCC (gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể).

Các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế thu được từ kháng thể của chuột có các vùng biến đổi như được mô tả trong SEQ ID NO:7 và SEQ ID NO:9 hoặc các dạng tương tự của chúng không phải của chuột, như các biến thể của chuột cống, của người, khỉ hoặc được làm tương thích với người của chúng, ví dụ các dạng tương tự này thu được từ kháng thể có các trình tự chuỗi nặng biến đổi như được mô tả trong SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27 và SEQ ID NO:29 và/hoặc các trình tự chuỗi nhẹ biến đổi như được mô tả trong SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:33 và/hoặc SEQ ID NO:35.

Theo một phương án khác, các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế thu được từ kháng thể có các trình tự chuỗi nặng biến đổi như được mô tả

trong SEQ ID NO:116 hoặc SEQ ID NO:118 và/hoặc các trình tự chuỗi nhẹ biến đổi như được mô tả trong SEQ ID NO:120, hoặc SEQ ID NO:122.

Theo một phương án khác, các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế thu được từ kháng thể có các trình tự chuỗi nặng biến đổi như được mô tả trong SEQ ID NO:140 và/hoặc các trình tự chuỗi nhẹ biến đổi như được mô tả trong SEQ ID NO:144.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên chứa vùng gấp biến đổi chuỗi nặng phân lập được chọn từ trình tự bất kỳ trong số các trình tự sau: SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:116 hoặc SEQ ID NO:118.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên chứa vùng gấp biến đổi chuỗi nhẹ phân lập được chọn từ một trong số các trình tự sau: SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:33 hoặc SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:120 hoặc SEQ ID NO:122.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên chứa vùng gấp biến đổi chuỗi nặng phân lập được chọn từ trình tự bất kỳ trong số các trình tự sau: SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27 và SEQ ID NO:29 và vùng gấp biến đổi chuỗi nhẹ phân lập được chọn từ trình tự bất kỳ trong số các trình tự sau: SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:33 và/hoặc SEQ ID NO:35.

Theo một khía cạnh, protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:23 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:31.

Theo một khía cạnh, protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:27 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:31.

Theo một khía cạnh, protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:29 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:31.

Theo một khía cạnh, protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:116 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:120.

Theo một khía cạnh, protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:118 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:122

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất polynucleotit mã hóa chuỗi nặng biến đổi phân lập này, trong đó polynucleotit này chứa SEQ. ID. NO. 12, hoặc SEQ. ID. NO. 14, hoặc SEQ. ID. NO. 16, hoặc SEQ. ID. NO. 18, hoặc SEQ. ID. NO. 20, hoặc SEQ. ID. NO. 22, hoặc SEQ. ID. NO. 24, hoặc SEQ. ID. NO. 26, hoặc SEQ. ID. NO. 28, hoặc SEQ. ID. NO. 30 hoặc SEQ. ID. NO. 117 hoặc SEQ. ID. NO. 119 hoặc SEQ. ID. NO. 141.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất polynucleotit mã hóa chuỗi nhẹ biến đổi phân lập, trong đó polynucleotit này chứa SEQ. ID. NO. 32, hoặc SEQ. ID. NO. 34, hoặc SEQ. ID. NO. 36 hoặc SEQ. ID. NO. 121 hoặc SEQ. ID. NO.123 hoặc SEQ. ID. NO. 145.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất polynucleotit mã hóa chuỗi nặng biến đổi phân lập, trong đó polynucleotit này chứa SEQ. ID. NO. 24, hoặc SEQ. ID. NO. 28 hoặc SEQ. ID. NO. 30 và polynucleotit mã hóa chuỗi nhẹ biến đổi phân lập, trong đó polynucleotit này chứa SEQ. ID. NO. 32, hoặc SEQ. ID. NO. 34.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất polynucleotit mã hóa chuỗi nặng biến đổi phân lập, trong đó polynucleotit này chứa SEQ. ID. NO. 24 và polynucleotit mã hóa chuỗi nhẹ biến đổi phân lập, trong đó polynucleotit này chứa SEQ. ID. NO.32.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất polynucleotit mã hóa chuỗi nặng biến đổi phân lập, trong đó polynucleotit này chứa SEQ. ID. NO. 117 và polynucleotit mã hóa chuỗi nhẹ biến đổi phân lập, trong đó polynucleotit này chứa SEQ. ID. NO.121.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất polynucleotit mã hóa chuỗi nặng biến đổi phân lập, trong đó polynucleotit này chứa SEQ. ID. NO. 119 và polynucleotit mã hóa chuỗi nhẹ biến đổi phân lập, trong đó polynucleotit này chứa SEQ. ID. NO.123.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất polynucleotit mã hóa chuỗi nặng biến đổi phân lập, trong đó polynucleotit này chứa SEQ. ID. NO. 141 và polynucleotit mã hóa chuỗi nhẹ biến đổi phân lập, trong đó polynucleotit này chứa SEQ. ID. NO.145.

Theo một khía cạnh khác, protein gắn kết kháng nguyên có thể chứa chuỗi nặng biến đổi bất kỳ trong số các chuỗi nặng biến đổi như được mô tả ở đây cùng với chuỗi nhẹ bất kỳ trong số các chuỗi nhẹ như được mô tả ở đây.

Theo một khía cạnh, protein gắn kết kháng nguyên là kháng thể hoặc đoạn gắn kết với kháng nguyên của nó chứa một hoặc nhiều CDR theo sáng chế được mô tả ở đây, hoặc một hoặc cả hai vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng theo sáng chế được mô tả ở đây. Theo một phương án, protein gắn kết kháng nguyên gắn kết với BCMA của động vật linh trưởng. Theo một phương án, protein gắn kết kháng nguyên còn gắn kết với cả BCMA của động vật linh trưởng không phải người, ví dụ BCMA của khỉ cynomolgus.

Theo một khía cạnh khác, protein gắn kết kháng nguyên được chọn từ nhóm bao gồm dAb, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, đoạn kháng thể dime (diabody), đoạn kháng thể trime (triabody), đoạn kháng thể tetrame (tetrabody), kháng thể có kích thước nhỏ (miniantibody), và đoạn kháng thể có kích thước nhỏ (minibody).

Theo một khía cạnh của sáng chế, protein gắn kết kháng nguyên là kháng thể khảm hoặc kháng thể được làm tương thích với người, theo một khía cạnh khác kháng thể này được làm tương thích với người.

Theo một khía cạnh, kháng thể này là kháng thể đơn dòng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể có trình tự chuỗi nặng như nêu trong SEQ ID NO: 55 hoặc SEQ ID NO: 59 hoặc SEQ ID NO: 61.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể có trình tự chuỗi nhẹ như nêu trong SEQ ID NO: 63 hoặc SEQ ID NO: 65.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể có trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO: 55 và trình tự chuỗi nhẹ như nêu trong SEQ ID NO: 63.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên mà cạnh tranh với protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế như được mô tả ở đây. Theo một phương án, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên mà cạnh tranh với protein gắn kết kháng nguyên chứa trình tự biến đổi chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO 23 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO 31.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên cạnh tranh với protein gắn kết kháng nguyên mà chứa trình tự biến đổi chuỗi nặng được chọn từ trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO 27, SEQ ID NO 29, SEQ ID NO 116, SEQ ID NO 118 và SEQ ID NO 140 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được chọn từ trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO 31, SEQ ID NO 120, SEQ ID NO 122 và SEQ ID NO 144.

Theo một khía cạnh khác, protein gắn kết kháng nguyên gắn kết với BCMA của người với ái lực cao, ví dụ được đo bằng Biacore, protein gắn kết kháng nguyên gắn kết với BCMA của người với ái lực bằng 20nM hoặc nhỏ hơn hoặc ái lực bằng 15nM hoặc nhỏ hơn hoặc ái lực bằng 5nM hoặc nhỏ hơn hoặc ái lực bằng 1000pM hoặc nhỏ hơn hoặc ái lực bằng 500pM hoặc nhỏ hơn hoặc ái lực bằng 400pM hoặc nhỏ hơn, hoặc 300pM hoặc nhỏ hơn hoặc ví dụ khoảng

120pM. Theo một phương án khác, protein gắn kết kháng nguyên gắn kết với BCMA của người với ái lực được đo bằng Biacore nằm trong khoảng từ 100pM đến 500pM hoặc nằm trong khoảng từ 100pM đến 400pM, hoặc nằm trong khoảng từ 100pM đến 300pM. Theo một phương án của sáng chế, protein gắn kết kháng nguyên gắn kết với BCMA với ái lực nhỏ hơn 150pm.

Theo phương án này, ái lực gắn kết được đo bằng Biacore, ví dụ như nêu trong ví dụ 4.

Theo một khía cạnh khác, protein gắn kết kháng nguyên gắn kết với BCMA của người và trung hòa sự gắn kết của các phối tử BAFF và/hoặc APRIL với thụ thể BCMA trong thử nghiệm trung hòa tế bào, trong đó protein gắn kết kháng nguyên có IC50 nằm trong khoảng từ 1nM đến 500nM, hoặc nằm trong khoảng từ 1nM đến 100nM, hoặc nằm trong khoảng từ 1nM đến 50nM, hoặc nằm trong khoảng từ 1nM đến 25nM, hoặc nằm trong khoảng từ 5nM đến 15nM. Theo một phương án khác của sáng chế, protein gắn kết kháng nguyên gắn kết với BCMA và trung hòa BCMA trong thử nghiệm trung hòa tế bào, trong đó protein gắn kết kháng nguyên có IC50 bằng 10nM.

Theo một phương án, IC50 được đo bằng thử nghiệm trung hòa tế bào, ví dụ như nêu trong ví dụ 4.6.

Các protein gắn kết kháng nguyên, ví dụ, các kháng thể theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách chuyển nhiễm vector biểu hiện chứa trình tự mã hóa protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế vào tế bào chủ. Vector biểu hiện hoặc plasmit tái tổ hợp được tổng hợp bằng cách đặt các trình tự mã hóa protein gắn kết kháng nguyên này hoạt động cùng với các trình tự kiểm soát điều hòa thông thường có khả năng kiểm soát sự tái bản và sự biểu hiện trong, và/hoặc tiết từ, tế bào chủ. Các trình tự điều hòa bao gồm các trình tự khởi đầu, ví dụ, trình tự khởi đầu CMV, và các trình tự tín hiệu mà có thể thu được từ các kháng thể đã biết khác. Tương tự, vector biểu hiện thứ hai có thể được tổng hợp mang trình tự ADN mà mã hóa chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của protein gắn kết kháng nguyên bổ trợ. Theo các phương án nhất định, vector biểu hiện thứ hai này là

giống với vector biểu hiện thứ nhất ngoại trừ là các trình tự mã hóa và các chất chỉ thị chọn lọc được bao gồm, do đó đảm bảo rằng mỗi chuỗi polypeptit được biểu hiện về mặt chức năng càng nhiều càng tốt. Theo cách khác, các trình tự mã hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của protein gắn kết kháng nguyên có thể nằm trên một vector.

Tế bào chủ đã chọn được đồng chuyển nhiễm cả vector thứ nhất và thứ hai bằng các kỹ thuật thông thường (hoặc đơn giản là được chuyển nhiễm một vector) để tạo ra tế bào chủ được chuyển nhiễm theo sáng chế chứa cả chuỗi nặng và chuỗi nhẹ tái tổ hợp hoặc tổng hợp. Sau đó, tế bào đã chuyển nhiễm được nuôi cấy bằng các kỹ thuật thông thường để tổng hợp protein gắn kết kháng nguyên được thao tác di truyền theo sáng chế. Protein gắn kết kháng nguyên mà chứa tổ hợp cả chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ tái tổ hợp được sàng lọc từ môi trường nuôi cấy bằng thử nghiệm thích hợp, như ELISA hoặc RIA. Các kỹ thuật thông thường tương tự có thể được sử dụng để tạo ra các protein gắn kết kháng nguyên khác.

Các vector thích hợp cho các bước tách dòng và tách dòng phụ được sử dụng trong các phương pháp và bào chế các chế phẩm theo sáng chế có thể được chọn lọc bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, một loạt các vector tách dòng pUC thông thường có thể được sử dụng. Một vector, pUC19, sẵn có trên thị trường từ các nhà cung cấp, như Amersham (Buckinghamshire, United Kingdom) hoặc Pharmacia (Uppsala, Sweden). Ngoài ra, vector bất kỳ mà có khả năng sao chép dễ dàng, có nhiều vị trí tách dòng và các gen chọn lọc (ví dụ, kháng kháng sinh), và dễ dàng được thao tác có thể được sử dụng để tách dòng. Do đó, việc chọn lọc vector tách dòng không phải là một yếu tố giới hạn trong sáng chế.

Các vector biểu hiện cũng có thể được đặc trưng bởi các gen thích hợp để khuếch đại sự biểu hiện các trình tự ADN khác loại, ví dụ, gen dihydrofolat reductaza của động vật có vú (DHFR). Các trình tự vector khác bao gồm trình tự tín hiệu poly A, như từ hormon tăng trưởng của bò (bovine growth hormone-

BGH) và trình tự khởi đầu betaglobin (betaglopro). Các vector biểu hiện hữu dụng ở đây có thể được tổng hợp bằng các kỹ thuật đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các thành phần của vector này, ví dụ, đơn vị sao chép, các gen chọn lọc, gen tăng cường, trình tự tăng cường, trình tự tín hiệu và thành phần tương tự, có thể thu được từ các nguồn tự nhiên hoặc trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng các quy trình đã biết dùng để điều chỉnh sự biểu hiện và/hoặc tiết sản phẩm của ADN tái tổ hợp trong vật chủ đã chọn. Các vector biểu hiện thích hợp khác mà nhiều loại của chúng là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để biểu hiện ở động vật có vú, vi khuẩn, côn trùng, nấm men, và nấm cũng có thể được chọn cho mục đích này.

Sáng chế cũng đề xuất dòng tế bào được chuyển nhiễm plasmit tái tổ hợp chứa các trình tự mã hóa của các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế. Các tế bào chủ hữu dụng để tách dòng và để thao tác khác các vector tách dòng này là cũng phổ biến. Tuy nhiên, các tế bào từ các chủng E. Coli khác nhau có thể được sử dụng để sao chép các vector tách dòng và được sử dụng cho các bước khác trong quá trình tổng hợp protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế.

Các tế bào chủ hoặc các dòng tế bào thích hợp để biểu hiện protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế bao gồm tế bào của động vật có vú như NS0, Sp2/0, CHO (ví dụ, DG44), COS, HEK, tế bào nguyên bào sợi (ví dụ, 3T3), và tế bào u tủy, ví dụ protein này có thể được biểu hiện trong CHO hoặc tế bào u tủy. Các tế bào của người có thể được sử dụng, do đó cho phép phân tử này được cải biến bằng các kiểu glycosyl hóa của người. Theo cách khác, các dòng tế bào có nhân thực khác có thể được sử dụng. Việc chọn lọc các tế bào chủ của động vật có vú thích hợp và phương pháp biến nạp, nuôi cấy, khuếch đại, sàng lọc và tổng hợp sản phẩm và tinh chế là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, xem tài liệu, Sambrook et al., được viện dẫn trên đây.

Các tế bào vi khuẩn có thể hữu dụng làm các tế bào chủ thích hợp để biểu hiện các Fab tái tổ hợp hoặc các phương án khác của sáng chế (ví dụ, xem tài

liệu, Plückthun, A., *Immunol. Rev.*, 130:151-188 (1992)). Tuy nhiên, do các protein này có khuynh hướng biểu hiện trong các tế bào vi khuẩn là ở dạng không được gấp hoặc được gấp không thích hợp hoặc ở dạng không được glycosyl hóa, nên Fab tái tổ hợp bất kỳ được tổng hợp trong tế bào vi khuẩn sẽ được sàng lọc để giữ lại khả năng gắn kết với kháng nguyên. Nếu phân tử này được biểu hiện bởi tế bào vi khuẩn được tổng hợp ở dạng được gấp thích hợp, thì tế bào vi khuẩn này sẽ là tế bào chủ mong muốn, hoặc theo các phương án khác phân tử này có thể biểu hiện trong tế bào chủ vi khuẩn và sau đó được gấp lại. Ví dụ, các chủng khác của *E. Coli* được sử dụng để biểu hiện là đã biết dưới dạng các tế bào chủ trong lĩnh vực công nghệ sinh học. Các chủng khác của *B. Subtilis*, *Streptomyces*, các vi khuẩn khác và các vi khuẩn tương tự cũng có thể được sử dụng trong phương pháp này.

Nếu muốn, các chủng tế bào nấm men đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng có giá trị như tế bào chủ, cũng như các tế bào côn trùng, ví dụ *Drosophila* và *Lepidoptera* và hệ biểu hiện virus. Ví dụ, xem tài liệu Miller et al., *Genetic Engineering*, 8:277-298, Plenum Press (1986) và các tài liệu được viện dẫn trong đó.

Các phương pháp chung tổng hợp vector, các phương pháp chuyển nhiễm cần tạo ra tế bào chủ theo sáng chế, và các phương pháp nuôi cấy cần để tạo ra protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế từ tế bào chủ này có thể là các kỹ thuật thông thường. Thông thường, phương pháp nuôi cấy theo sáng chế là phương pháp nuôi cấy không chứa huyết thanh, thường bằng cách nuôi cấy các tế bào không chứa huyết thanh trong huyền phù. Mặt khác, một khi được tổng hợp, các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có thể được tinh chế từ môi trường nuôi cấy tế bào theo các quy trình chuẩn trong lĩnh vực này, bao gồm kết tủa bằng amoni 16eroxidi, cột ái lực, sắc ký cột, điện di trên gel và các quy trình tương tự. Các kỹ thuật này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và không làm giới hạn sáng chế. Ví dụ, các

phương pháp điều chế các kháng thể biến đổi được bộc lộ trong WO 99/58679 và WO 96/16990.

Một phương pháp khác biểu hiện các protein gắn kết kháng nguyên có thể sử dụng sự biểu hiện trong động vật chuyển gen, như được mô tả trong patent Mỹ số 4,873,316. Phương pháp này có liên quan đến hệ biểu hiện sử dụng trình tự khởi đầu casein của động vật có vú mà nếu được đưa vào động vật có vú bằng cách chuyển gen sẽ cho phép con cái tổng hợp protein tái tổ hợp mong muốn trong sữa của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp kháng thể, trong đó phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ được biến nạp hoặc được chuyển nhiễm vectơ mã hóa chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể theo sáng chế và thu hồi kháng thể được tổng hợp.

Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp kháng thể kháng BCMA theo sáng chế mà gắn kết với và trung hòa hoạt tính của BCMA của người, trong đó phương pháp này bao gồm các bước;

tạo ra vectơ thứ nhất mã hóa chuỗi nặng của kháng thể;

tạo ra vectơ thứ hai mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể;

biến nạp các vectơ thứ nhất và thứ hai này vào tế bào chủ của động vật có vú (ví dụ, CHO);

nuôi cấy tế bào chủ trong bước (c) trong các điều kiện có lợi để tiết kháng thể từ tế bào chủ này vào môi trường nuôi cấy này;

thu hồi kháng thể đã tiết trong bước (d).

Một khi được biểu hiện bằng phương pháp mong muốn, kháng thể được kiểm tra hoạt tính in vitro bằng cách sử dụng thử nghiệm thích hợp. Thử nghiệm ELISA thông thường hiện nay được sử dụng để đánh giá sự gắn kết kháng thể với BCMA cả về chất lượng và số lượng. Ngoài ra, các thử nghiệm in vitro khác cũng có thể được sử dụng để kiểm tra hiệu quả trung hòa trước khi tiến hành các

nghiên cứu lâm sàng trên người sau đó để đánh giá sự tồn tại của kháng thể trong cơ thể bất kể các cơ chế thanh thải thông thường.

Liều lượng và thời gian điều trị liên quan đến thời gian tương đối của các phân tử theo sáng chế trong hệ tuần hoàn của người, và có thể được điều chỉnh bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này tùy thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị và tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân. Được cho rằng liều dùng lặp lại (ví dụ, một tuần một lần hoặc hai tuần một lần hoặc ba tuần một lần) trong một khoảng thời gian kéo dài (ví dụ, bốn đến sáu tháng) có thể là cần thiết để thu được hiệu quả điều trị tối đa.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến tế bào chủ tái tổ hợp đã biến nạp, chuyển nhiễm hoặc tải nạp chứa ít nhất một catxet biểu hiện, ví dụ, trong đó đoạn biểu hiện chứa polynucleotit mã hóa chuỗi nặng của protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế được mô tả ở đây và còn chứa polynucleotit mã hóa chuỗi nhẹ của protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế được mô tả ở đây hoặc trong đó có hai đoạn biểu hiện và đoạn biểu hiện thứ nhất mã hóa chuỗi nhẹ và đoạn biểu hiện thứ hai mã hóa chuỗi nặng. Ví dụ, theo một phương án, đoạn biểu hiện thứ nhất chứa polynucleotit mã hóa chuỗi nặng của protein gắn kết kháng nguyên gồm có vùng cố định hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên của nó mà được liên kết với vùng cố định theo sáng chế được mô tả ở đây và còn bao gồm đoạn thứ hai chứa polynucleotit mã hóa chuỗi nhẹ của protein gắn kết kháng nguyên chứa vùng cố định hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên của nó mà được liên kết với vùng cố định theo sáng chế được mô tả ở đây, ví dụ đoạn biểu hiện thứ nhất chứa polynucleotit mã hóa chuỗi nặng được chọn từ SEQ. ID. NO:56, hoặc SEQ. ID. NO: 60 hoặc SEQ. ID. NO: 62 và đoạn biểu hiện thứ hai chứa polynucleotit mã hóa chuỗi nhẹ được chọn từ SEQ. ID. NO: 64 hoặc SEQ. ID. NO: 66.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến tế bào chủ được biến nạp ổn định chứa vectơ bao gồm một hoặc nhiều đoạn biểu hiện mã hóa chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể chứa vùng cố định hoặc đoạn gắn kết kháng

nguyên của nó mà được liên kết với vùng cố định như được mô tả ở đây. Ví dụ, các tế bào chủ này có thể chứa vector thứ nhất mã hóa chuỗi nhẹ và vector thứ hai mã hóa chuỗi nặng, ví dụ vector thứ nhất mã hóa chuỗi nặng được chọn từ SEQ. ID. NO: 55, hoặc SEQ. ID. NO: 59 hoặc SEQ. ID. NO: 61 và vector thứ hai mã hóa chuỗi nhẹ ví dụ chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO: 63 hoặc SEQ. ID. NO: 65. Theo một ví dụ, vector thứ nhất mã hóa chuỗi nặng được chọn từ SEQ. ID. NO: 55 và vector thứ hai mã hóa chuỗi nhẹ ví dụ chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO: 63.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất tế bào chủ theo sáng chế được mô tả ở đây, trong đó tế bào này là tế bào có nhân thực, ví dụ, trong đó tế bào này là tế bào động vật có vú. Ví dụ về các dòng tế bào này bao gồm CHO hoặc NS0.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp kháng thể chứa vùng cố định hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên của nó mà được liên kết với vùng cố định theo sáng chế được mô tả ở đây, trong đó phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ trong môi trường nuôi cấy, ví dụ, môi trường nuôi cấy không chứa huyết thanh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp theo sáng chế được mô tả ở đây, trong đó kháng thể này còn được tinh chế đến mức ít nhất là 95% hoặc lớn hơn (ví dụ, 98% hoặc lớn hơn) đối với môi trường nuôi cấy không chứa huyết thanh chứa kháng thể này.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa protein gắn kết kháng nguyên và chất mang dược dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến kit rời các bộ phận chứa chế phẩm theo sáng chế được mô tả ở đây cùng với hướng dẫn sử dụng.

Phương thức sử dụng thuốc điều trị theo sáng chế có thể là đường dùng thích hợp bất kỳ mà phân phối chất này tới vật chủ. Các protein gắn kết kháng nguyên, dược phẩm theo sáng chế đặc biệt hữu dụng để sử dụng ngoài đường

tiêu hóa, ví dụ, tiêm dưới da (subcutaneously-s.c.), tiêm nội tủy mạc, tiêm trong màng bụng, tiêm bắp (intramuscularly-i.m.) hoặc tiêm tĩnh mạch (intravenously-i.v.). Theo phương án này, các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế được sử dụng bằng cách tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da.

Thuốc điều trị theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế ở dạng hoạt chất trong chất mang dược dụng. Theo một phương án, chất phòng bệnh theo sáng chế là hỗn dịch hoặc dung dịch chứa nước chứa protein gắn kết kháng nguyên ở dạng có sẵn để tiêm. Theo một phương án, hỗn dịch hoặc dung dịch này được đệm ở độ pH sinh lý. Theo một phương án, chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa chứa dung dịch protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế hoặc coctai của chúng được hòa tan trong chất mang dược dụng. Theo một phương án, chất mang này là chất mang chứa nước. Nhiều chất mang chứa nước khác nhau có thể được sử dụng, ví dụ, dung dịch nước muối 0,9%, glyxin 0,3%, và chất mang tương tự. Các dung dịch này có thể được vô trùng và thường không chứa chất dạng hạt. Các dung dịch này có thể được vô trùng bằng các kỹ thuật vô trùng thông thường đã biết (ví dụ, lọc). Các chế phẩm này có thể chứa chất bổ trợ dược dụng cần để làm cho gần giống với các điều kiện sinh lý như điều chỉnh độ pH và các chất đệm, v.v.. Nồng độ của protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế trong dược phẩm này có thể khác nhau nhiều, tức là từ dưới 0,5%, thường là hoặc ít nhất là 1% đến mức tối đa là 15 hoặc 20% trọng lượng và sẽ được chọn chủ yếu dựa vào thể tích chất lỏng, độ nhớt, v.v., theo phương thức sử dụng cụ thể được chọn.

Do đó, dược phẩm theo sáng chế dùng để truyền tĩnh mạch có thể được bào chế để chứa dung dịch Ringer vô trùng với lượng 250ml, và protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế mỗi ml dung dịch Ringer với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 30mg hoặc 5mg đến 25mg. Các phương pháp hiện nay để bào chế dược phẩm có thể dùng được ngoài đường tiêu hóa là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này và được mô tả chi tiết hơn trong tài liệu, ví dụ,

Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania. Để bào chế các chế phẩm protein gắn kết kháng nguyên có thể dùng được qua đường tĩnh mạch theo sáng chế, xem tài liệu Lasmar U and Parkins D "The formulation of Biopharmaceutical products", Pharma. Sci.Tech.today, page 129-137, Vol.3 (3rd April 2000); Wang, W "Instability, stabilisation and formulation of liquid protein pharmaceuticals", Int. J. Pharm 185 (1999) 129-188; Stability of Protein Pharmaceuticals Part A and B ed Ahern T.J., Manning M.C., New York, NY: Plenum Press (1992); Akers,M.J. "Excipient-Drug interactions in Parenteral Formulations", J.Pharm Sci 91 (2002) 2283-2300; Imamura, K et al "Effects of types of sugar on stabilization of Protein in the dried state", J Pharm Sci 92 (2003) 266-274; Izutsu, Kkojima, S. "Excipient crystallinity and its protein-structure-stabilizing effect during freeze-drying", J Pharm. Pharmacol, 54 (2002) 1033-1039; Johnson, R, "Mannitol-sucroza mixtures-versatile formulations for protein peroxidise28g28n", J. Pharm. Sci, 91 (2002) 914-922; and Ha,E Wang W, Wang Y.j. "Peroxide formation in polysorbate 80 and protein stability", J. Pharm Sci, 91, 2252-2264,(2002), toàn bộ các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án, chất điều trị theo sáng chế, khi có trong dược phẩm, là có mặt ở dạng liều đơn vị. Liều hữu hiệu để điều trị thích hợp sẽ được quyết định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Liều thích hợp có thể được tính toán cho bệnh nhân theo trọng lượng của họ, ví dụ các liều thích hợp có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20mg/kg, ví dụ nằm trong khoảng từ 1 đến 20mg/kg, ví dụ nằm trong khoảng từ 10 đến 20mg/kg hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 15mg/kg, ví dụ nằm trong khoảng từ 10 đến 15mg/kg. Để điều trị hiệu quả các tình trạng bệnh như bệnh đa u tủy, SLE hoặc IPT ở người, các liều thích hợp của protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000mg, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500mg, ví dụ 500mg, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100mg, hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 đến 80mg, hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 đến 60mg, hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 đến 40mg, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 100mg, hoặc nằm trong

khoảng từ 1 đến 50mg, liều này có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Liều này có thể, nếu cần, được dùng lặp lại ở các khoảng thời gian thích hợp được xác định thích hợp bởi bác sĩ.

Các protein gắn kết kháng nguyên được mô tả ở đây có thể được đông khô để bảo quản và được hoàn nguyên lại trong chất mang thích hợp trước khi dùng. Kỹ thuật này được cho là có hiệu quả với các globulin miễn dịch thông thường và các kỹ thuật hoàn nguyên và peroxidaza có thể được sử dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây dùng để làm thuốc.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế như được mô tả ở đây dùng để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư ở người bao gồm cho người này sử dụng protein gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với BCMA. Trong một vài trường hợp, protein gắn kết kháng nguyên là một phần của thể tiếp hợp miễn dịch.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế như được mô tả ở đây dùng để điều trị bệnh do tế bào B gây ra hoặc bệnh do tương bào gây ra hoặc bệnh do kháng thể gây ra hoặc bệnh được chọn từ bệnh đa u tủy (MM), bệnh bạch cầu lympho mạn tính (CLL), bệnh đa u tủy thể không tiết, bệnh đa u tủy âm ỉ, bệnh gama đơn dòng có ý nghĩa chưa xác định (MGUS), bệnh u tương bào đơn độc (xương, ngoài tủy sống), U lympho lympho-tương bào (LPL), bệnh macroglobulin huyết Waldenström, bệnh bạch cầu tương bào, bệnh thoái hóa tinh bột nguyên phát (Primary Amyloidosis-AL), bệnh liên quan đến chuỗi nặng, bệnh luput ban đỏ hệ thống (Systemic lupus erythematosus-SLE), hội chứng POEMS/bệnh u tủy xơ hóa xương, cryoglobulin

huyết typ I và II, bệnh lắng đọng chuỗi nhẹ, hội chứng Goodpasture, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (Idiopathic thrombocytopenic purpura-ITP), bệnh viêm cầu thận cấp, bệnh Pemphigus và Pemphigoid, và bong biểu bì bong nước mắc phải; hoặc bệnh bạch cầu u lympho tế bào B không Hodgkin hoặc u lympho Hodgkin (Hodgkin's lymphoma-HL) có biểu hiện BCMA hoặc bệnh bất kỳ, trong đó bệnh nhân phát triển sự trung hòa các kháng thể kháng liệu pháp thay thế protein tái tổ hợp, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây.

Bệnh tế bào B có thể được chia thành khuyết phát triển tế bào B/tổng hợp globulin miễn dịch (thiếu hụt miễn dịch) và tăng sinh quá mức/không kiểm soát (u lympho, bệnh bạch cầu). Như được sử dụng ở đây, bệnh tế bào B được dùng để chỉ cả hai loại bệnh, và các phương pháp được đề xuất để điều trị các bệnh tế bào B bằng protein gắn kết kháng nguyên.

Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đa u tủy (MM), bệnh bạch cầu lympho mạn tính (Chronic Lymphocytic Leukaemia-CLL), bệnh u tương bào đơn độc (xương, ngoài tủy sống), bệnh macroglobulin huyết Waldenström.

Theo một khía cạnh của sáng chế, bệnh này là bệnh đa u tủy, bệnh đa u tủy âm ỉ (SMM) hoặc bệnh u tương bào đơn độc (xương, ngoài tủy sống).

Theo một khía cạnh của sáng chế, bệnh này là bệnh đa u tủy.

Theo một khía cạnh của sáng chế, bệnh này là bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE).

Theo một khía cạnh của sáng chế, bệnh này là bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP).

Sử dụng protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn như được mô tả ở đây cũng được đề xuất.

Ví dụ, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất việc sử dụng protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây dùng để phòng hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với sự điều biến (như ức chế hoặc phong bế) tương tác giữa BCMA và các phối tử BAFF và APRIL.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây dùng để phòng hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn do kháng thể hoặc tương bào gây ra hoặc bệnh được chọn từ viêm khớp dạng thấp, bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây dùng để phòng hoặc điều trị bệnh do kháng thể hoặc tương bào gây ra hoặc bệnh được chọn từ bệnh đa u tủy (MM), bệnh bạch cầu lympho mạn tính (CLL), bệnh gama đơn dòng có ý nghĩa chưa xác định (MGUS), bệnh đa u tủy âm ỉ (SMM), bệnh u tương bào đơn độc (xương, ngoài tủy sống), bệnh macroglobulin huyết Waldenström, bệnh thoái hóa tinh bột nguyên phát (AL), bệnh liên quan đến chuỗi nặng, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), hội chứng POEMS/bệnh u tủy xơ hóa xương, cryoglobulin huyết typ I và II, bệnh lắng đọng chuỗi nhẹ, hội chứng Goodpasture, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), bệnh viêm cầu thận cấp, bệnh Pemphigus và Pemphigoid và bong biểu bì bong nước mắt phải, u lympho không Hodgkin và bệnh bạch cầu có biểu hiện BCMA hoặc bệnh bất kỳ, trong đó bệnh nhân phát triển sự trung hòa các kháng thể kháng liệu pháp thay thế protein tái tổ hợp, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm chứa protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế hoặc đoạn chức năng của nó và chất mang được dùng để phòng hoặc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến hoặc bệnh do kháng thể hoặc tương bào gây ra được chọn từ bệnh đa u tủy (MM), bệnh bạch cầu lympho mạn tính (CLL), bệnh gama đơn dòng có ý nghĩa chưa xác định (MGUS), bệnh đa u tủy

âm ỉ (SMM), bệnh u tương bào đơn độc (xương, ngoài tủy sống), bệnh macroglobulin huyết Waldenström, bệnh thoái hóa tinh bột nguyên phát (AL), bệnh liên quan đến chuỗi nặng, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), hội chứng POEMS/bệnh u tủy xơ hóa xương, cryoglobulin huyết typ I và II, bệnh lắng đọng chuỗi nhẹ, hội chứng Goodpasture, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), bệnh viêm cầu thận cấp, bệnh Pemphigus và Pemphigoid và bong biểu bì bong nước mắc phải, u lympho không Hodgkin và bệnh bạch cầu có biểu hiện BCMA hoặc bệnh bất kỳ, trong đó bệnh nhân phát triển sự trung hòa các kháng thể kháng liệu pháp thay thế protein tái tổ hợp, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị protein gắn kết kháng nguyên như được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhân là người bị bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh vẩy nến hoặc bệnh hoặc rối loạn do kháng thể hoặc tương bào gây ra, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế như được mô tả ở đây, ví dụ sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhân là người bị bệnh do kháng thể hoặc tương bào gây ra. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế như được mô tả ở đây dùng để điều trị bệnh do kháng thể hoặc tương bào gây ra được chọn từ bệnh đa u tủy (MM), bệnh bạch cầu lympho mạn tính (CLL), bệnh gama đơn dòng có ý nghĩa chưa xác định (MGUS), bệnh đa u tủy âm ỉ (SMM), bệnh u tương bào đơn độc (xương, ngoài tủy sống), bệnh macroglobulin huyết Waldenström, bệnh thoái hóa tinh bột nguyên phát (AL), bệnh liên quan đến chuỗi nặng, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), hội chứng POEMS/ bệnh u tủy xơ hóa xương, cryoglobulin huyết typ I và II, bệnh lắng đọng chuỗi nhẹ, hội chứng Goodpasture, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), bệnh viêm cầu thận cấp, bệnh Pemphigus và Pemphigoid và bong biểu bì bong nước mắc phải, u lympho không Hodgkin và bệnh bạch cầu có biểu hiện BCMA và bệnh bất kỳ trong đó bệnh nhân phát triển sự trung hòa các kháng thể kháng liệu pháp thay thế protein tái tổ hợp, trong đó

phương pháp này bao gồm bước sử dụng được phẩm chứa protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế ở đây cùng với chất mang được dùng.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhân là người bị bệnh đa u tủy (MM).

Các định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bệnh ung thư," "u tân sinh," và "khối u" được sử dụng thay đổi cho nhau và, ở dạng số ít hoặc số nhiều, được dùng để chỉ tế bào mà trải qua sự chuyển dạng ác tính mà gây bệnh cho vi sinh vật chủ. Các tế bào ung thư nguyên phát có thể dễ dàng phân biệt được với các tế bào không ung thư bằng các kỹ thuật đã biết rõ, cụ thể là xét nghiệm mô. Định nghĩa về tế bào ung thư, như được sử dụng ở đây, bao gồm không chỉ tế bào ung thư nguyên phát, mà còn tế bào bất kỳ thu được từ tế bào ung thư gốc. Thuật ngữ này bao gồm các tế bào ung thư di căn, và các tế bào nuôi cấy in vitro và các dòng tế bào thu được từ các tế bào ung thư. Nếu được dùng để chỉ loại ung thư mà thường biểu lộ ở dạng khối u rắn, thì khối u "dễ phát hiện trong lâm sàng" là khối u mà dễ phát hiện dựa trên khối lượng khối u; ví dụ, bằng các quy trình như chụp cắt lớp vi tính (computed tomography-CT), chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging-MRI), chụp tia X, siêu âm hoặc sờ nắn dựa vào kiểm tra thể chất, và/hoặc dễ biểu hiện do biểu hiện một hoặc nhiều kháng nguyên đặc hiệu ung thư trong mẫu thu được từ bệnh nhân. Khối u có thể là bệnh ung thư máu (hoặc có liên quan đến máu), ví dụ, bệnh ung thư có liên quan đến các tế bào máu hoặc các tế bào miễn dịch, mà có thể được dùng để chỉ "khối u mềm." Ví dụ cụ thể về các tình trạng bệnh lâm sàng dựa trên các khối u máu bao gồm bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu lympho mạn tính và bệnh bạch cầu lympho cấp tính; các bệnh ác tính tương bào như bệnh đa u tủy, MGUS và macroglobulin huyết Waldenstrom; u lympho như u lympho không Hodgkin, u lympho Hodgkin; và bệnh tương tự.

Bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư bất kỳ, trong đó số tế bào tàn lưu bất thường hoặc sự tăng sinh tế bào không mong muốn hoặc được biểu hiện hoặc

được chẩn đoán là bệnh ung thư máu, bao gồm cả các bệnh ác tính lympho và tủy xương. Các bệnh ác tính tủy xương bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu (chưa biệt hóa hoặc đã biệt hóa) tủy (tủy bào hoặc tủy xương hoặc nguyên tủy bào) cấp tính, bệnh bạch cầu tiền tủy bào (tiền tủy bào hoặc tiền tủy xương hoặc tiền nguyên tủy bào) cấp, bệnh bạch cầu dạng tủy đơn nhân (hoặc u ỷ đơn nguyên bào) cấp, bệnh bạch cầu đơn nhân to cấp tính (hoặc bạch cầu đơn nhân to), bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu-nguyên tủy bào và bệnh bạch cầu tiểu cầu mẹ (hoặc dòng mẫu tiểu cầu). Các bệnh bạch cầu này có thể được dùng để chỉ ở đây là bệnh bạch cầu tủy (hoặc tủy bào hoặc tủy xương) cấp (AML). Các bệnh ác tính tủy xương cũng bao gồm các bệnh tăng sinh tủy (myeloproliferative disorders-MPD) mà bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu tủy xương (hoặc tủy bào) mạn tính (CML), bệnh bạch cầu dạng tủy đơn nhân mạn tính (CMML), tăng tiểu cầu nguyên phát (hoặc chứng tăng tiểu cầu), và bệnh đa hồng cầu nguyên phát (PCV). Các bệnh ác tính tủy bào cũng bao gồm loạn sản tủy (hoặc hội chứng loạn sản tủy hoặc MDS), mà có thể được dùng để chỉ là chứng thiếu máu dai dẳng (refractory anemia-RA), chứng thiếu máu dai dẳng với quá nhiều tế bào mẹ (RAEB), và chứng thiếu máu dai dẳng với quá nhiều tế bào mẹ đang chuyển cấp (RAEBT); cũng như là xơ hóa tủy (myelofibrosis-MFS) có hoặc không có dị sản tủy có căn nguyên không rõ.

Các bệnh ung thư máu cũng bao gồm các bệnh ác tính lympho bào, mà có thể tác động đến hạch lympho, lách, tủy xương, máu ngoại vi, và/hoặc các vị trí ngoài hạch. Các bệnh ung thư dạng bạch huyết bao gồm các bệnh ác tính tế bào B, mà bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, u lympho không Hodgkin tế bào B (B-NHL). B-NHL có thể là không đau (hoặc mức độ nhẹ), mức độ trung bình (hoặc mạnh) hoặc mức độ nặng (rất mạnh). U lympho tế bào B không đau bao gồm u lympho thể nang (follicular lymphoma-FL); u lympho lympho bào nhỏ (small lymphocytic lymphoma-SLL); u lympho vùng rìa (marginal zone lymphoma-MZL) bao gồm MZL của hạch, MZL ngoài hạch, MZL của lách và MZL của lách với các tế bào lympho lông nhung; u lympho lympho-tương bào (lymphoplasmacytic lymphoma-LPL); và u lympho mô lympho niêm mạc

(mucosa-associated-lymphoid tissue-MALT hoặc vùng rìa ngoài hạch). NHL cấp B trung bình bao gồm u lympho tế bào vỏ (mantle cell lymphoma-MCL) có hoặc không liên quan đến bệnh bạch cầu, u lympho tế bào B khuếch tán lớn (diffuse large B cell lymphoma-DLBCL), u lympho tế bào nang lớn (hoặc cấp 3 hoặc cấp 3B), và u lympho ở trung thất nguyên phát (primary mediastinal lymphoma-PML). NHL tế bào B mức nặng bao gồm u lympho Burkitt (Burkitt's lymphoma-BL), u lympho Burkitt, u lympho tế bào nhỏ không khía (small non-cleaved cell lymphoma-SNCCL) và u nguyên bào lympho. Các B-NHL khác bao gồm u lympho nguyên bào miễn dịch (hoặc u tế bào miễn dịch), u lympho tràn dịch nguyên phát, u lympho có liên quan đến HIV (hoặc có liên quan đến AIDS), và rối loạn tăng sinh tế bào lympho sau ghép (post-transplant lymphoproliferative disorder-PTLD) hoặc u lympho. Các bệnh ác tính liên quan đến tế bào B cũng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu lympho mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu tiền lympho (prolymphocytic leukemia-PLL), macroglobulin huyết Waldenstrom (Waldenstrom's macroglobulinemia-WM), bệnh bạch cầu tế bào tóc (hairy cell leukemia-HCL), bệnh bạch cầu lympho bào lớn có hạt (large granular lymphocyte-LGL), bệnh bạch cầu lympho cấp tính (hoặc lympho bào hoặc nguyên bào lympho), và bệnh Castleman. NHL cũng có thể bao gồm u lympho không Hodgkin tế bào T (T-NHL), mà bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở u lympho không Hodgkin tế bào T chưa được xác định (not otherwise specified-NOS), u lympho tế bào T ngoại vi (peripheral T-cell lymphoma-PTCL), u lympho tế bào lớn thoái biến (anaplastic large cell lymphoma-ALCL), rối loạn lympho bào phù mạch (angioimmunoblastic lymphoid disorder-AILD), u lympho tế bào T/tế bào giết tự nhiên (natural killer-NK) ở mũi, u lympho gama/delta, u lympho tế bào T ở da, u sùi dạng nấm, và hội chứng Sezary.

Các bệnh ung thư máu cũng bao gồm u lympho Hodgkin (hoặc bệnh) bao gồm u lympho Hodgkin cổ điển, u lympho Hodgkin gây cứng dạng hạch, u lympho Hodgkin thể tế bào hỗn hợp, u lympho Hodgkin trội tế bào lympho (lymphocyte predominant-LP), u lympho Hodgkin LP dạng hạch, và u lympho

Hodgkin thể cận kiệt tế bào lympho. Các bệnh ung thư máu cũng bao gồm các bệnh ung thư hoặc bệnh tương bào như bệnh đa u tủy (MM) bao gồm MM không có triệu chứng, bệnh gama đơn dòng ý nghĩa chưa xác định (hoặc chưa được biết hoặc không rõ ràng) (MGUS), u tương bào (xương, ngoài tủy sống), u lympho lympho-tương bào (LPL), bệnh macroglobulin huyết Waldenström, bệnh bạch cầu tương bào, và bệnh thoái hóa tinh bột nguyên phát (AL). Các bệnh ung thư máu cũng có thể bao gồm các bệnh ung thư khác của các tế bào tạo máu khác, bao gồm bạch cầu nhân đa hình (hoặc bạch cầu trung tính), bạch cầu ưa bazơ, bạch cầu ưa eosin, tế bào sợi nhánh, tiểu cầu, hồng cầu và tế bào giết tự nhiên. Các mô mà bao gồm các tế bào tạo máu được đề cập ở đây được dùng để chỉ là "mô tế bào tạo máu" bao gồm tủy xương; máu ngoại vi; tuyến ức; và mô lympho ngoại vi, như lách, hạch lympho, mô lympho có liên quan đến niêm mạc (như mô lympho ở ruột), amidan, mảng Peyer và ruột thừa, và mô lympho có liên quan đến niêm mạc khác, ví dụ, lớp lót phế quản.

Thuật ngữ “protein gắn kết kháng nguyên” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ kháng thể, đoạn kháng thể và các cấu trúc protein khác mà có khả năng gắn kết với và trung hòa BCMA của người.

Các thuật ngữ Fv, Fc, Fd, Fab, hoặc F(ab)₂ được sử dụng với các nghĩa chuẩn của chúng (ví dụ, xem tài liệu, Harlow et al., *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)).

Thuật ngữ “kháng thể” được sử dụng ở đây với nghĩa rộng nhất và cụ thể là bao gồm các kháng thể đơn dòng (bao gồm các kháng thể đơn dòng có chiều dài đầy đủ), các kháng thể đa dòng, các kháng thể đa đặc hiệu (ví dụ, các kháng thể đặc hiệu kép).

Thuật ngữ “kháng thể đơn dòng” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ kháng thể thu được từ quần thể các kháng thể gần như tương đồng, tức là quần thể chứa các kháng thể riêng biệt là giống nhau ngoại trừ các đột biến có thể có nguồn gốc trong tự nhiên mà có mặt với lượng nhỏ. Các kháng thể đơn dòng là rất đặc hiệu trực tiếp chống lại vị trí gắn kết kháng nguyên đơn lẻ. Hơn

thể nữa, trái ngược với các chế phẩm kháng thể đa dòng mà thường chứa các kháng thể khác nhau trực tiếp chống lại các quyết định khác nhau (các epitop), mỗi kháng thể đơn dòng được trực tiếp chống lại một quyết định trên kháng nguyên.

Thuật ngữ “kháng thể khảm” được dùng để chỉ loại kháng thể được thao tác di truyền, trong đó một phần chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng là giống với hoặc tương đồng với các trình tự tương ứng trong các kháng thể thu được từ lớp hoặc lớp phụ kháng thể cho cụ thể, trong khi đó phần còn lại của (các) chuỗi là giống với hoặc tương đồng với các trình tự tương ứng trong các kháng thể thu được từ các loài khác hoặc thuộc lớp hoặc lớp phụ kháng thể khác, cũng như là các đoạn của các kháng thể này, miễn là chúng có hoạt tính sinh học mong muốn (*US Patent No. 4, 816,567 and Morrison et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855) (1984)*).

Thuật ngữ “kháng thể được làm tương thích với người” được dùng để chỉ loại kháng thể được thao tác di truyền có các CDR thu được từ globulin miễn dịch thể cho không phải của người, các phần globulin miễn dịch còn lại của phân tử này là có nguồn gốc từ một (hoặc nhiều) globulin miễn dịch của người. Ngoài ra, các gốc hỗ trợ khung có thể được thay đổi để bảo toàn ái lực gắn kết (ví dụ, xem tài liệu, Queen et al., *Proc. Natl Acad Sci USA*, 86:10029-10032 (1989), Hodgson et al., *Bio/Technology*, 9:421 (1991)). Kháng thể nhận của người thích hợp có thể là kháng thể được chọn từ cơ sở dữ liệu thông thường, ví dụ, cơ sở dữ liệu KABAT®, cơ sở dữ liệu Los Alamos, và cơ sở dữ liệu Swiss Protein, nhờ tính tương đồng với các trình tự axit amin và nucleotit của kháng thể cho. Kháng thể của người được đặc trưng bởi sự tương đồng với các vùng khung của kháng thể cho (trên cơ sở axit amin) có thể là thích hợp để tạo ra vùng cố định chuỗi nặng và/hoặc vùng khung biến đổi của chuỗi nặng để cài các CDR cho. Kháng thể nhận thích hợp có khả năng cho các vùng khung biến đổi hoặc cố định của chuỗi nhẹ có thể được chọn lọc theo cách tương tự. Cần lưu ý rằng các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể nhận không nhất thiết phải có

nguồn gốc từ kháng thể nhận này. Giải pháp kỹ thuật đã biết mô tả một số phương pháp tổng hợp các kháng thể được làm tương thích với người này – ví dụ, xem tài liệu EP-A-0239400 và EP-A-054951.

Đối với axit nucleic, thuật ngữ “hầu như đồng nhất” có nghĩa là hai axit nucleic, hoặc các trình tự xác định của chúng, nếu được sắp xếp thẳng hàng và so sánh, là giống nhau, với các sự xen đoạn nucleotit hoặc khuyết đoạn nucleotit thích hợp, ít nhất là khoảng 80% nucleotit, ít nhất là khoảng 90% đến khoảng 95%, hoặc ít nhất là khoảng 98% đến khoảng 99,5% nucleotit. Theo cách khác, hầu như đồng nhất tồn tại khi các đoạn sẽ lai trong các điều kiện lai chọn lọc, với bộ thể của sợi.

Thuật ngữ “mức đồng nhất” có nghĩa là, đối với các polynucleotit và polypeptit, có thể là, sự so sánh được tính bằng cách sử dụng thuật toán được nêu trong mục (1) và (2) dưới đây:

(1) Mức đồng nhất của các polynucleotit được tính toán bằng cách lấy tổng số nucleotit trong trình tự nhất định nhân với một số nguyên xác định phần trăm đồng nhất được chia cho 100 và sau đó lấy tổng số nucleotit trong trình tự này trừ đi tích này, hoặc:

$$nn \leq xn - (xn \bullet y),$$

trong đó nn là số nucleotit thay đổi, xn là tổng số nucleotit trong trình tự nhất định, y là 0,95 tương ứng với 95%, 0,97 tương ứng với 97% hoặc 1,00 tương ứng với 100%, và $\bullet$ là ký hiệu của toán tử nhân, và trong đó tích không phải số nguyên của xn và y được làm tròn xuống đến một số nguyên gần nhất trước khi lấy xn trừ đi tích này. Tất cả các nucleotit thay đổi của trình tự polynucleotit mã hóa polypeptit có thể tạo ra các đột biến vô nghĩa, đột biến nhầm nghĩa hoặc đột biến dịch chuyển khung trong trình tự mã hóa này và do đó làm thay đổi polypeptit được mã hóa bởi polynucleotit này theo các thay đổi này.

(2) Mức đồng nhất của các polypeptit được tính toán bằng cách lấy tổng số axit amin nhân với số nguyên xác định phần trăm đồng nhất được chia cho 100 và sau đó lấy tổng số axit amin này trừ đi tích này, hoặc:

$$na \leq xa - (xa \bullet y),$$

trong đó, na là số axit amin thay đổi, xa là tổng số axit amin trong trình tự này, y là 0,95 tương ứng với 95%, 0,97 tương ứng với 97% hoặc 1,00 tương ứng với 100%, và $\bullet$ là ký hiệu của toán tử nhân, và trong đó tích không phải số nguyên của xa và y được làm tròn xuống đến số nguyên gần nhất trước khi lấy xa trừ đi tích này.

Đối với các trình tự nucleotit và axit amin, thuật ngữ “đồng nhất” có nghĩa là mức đồng nhất giữa hai trình tự axit nucleic hoặc axit amin nếu được sắp xếp thẳng hàng tối ưu và được so sánh với các đoạn cài hoặc đoạn bị mất thích hợp.

Thuật ngữ “phân lập” có nghĩa là được thay đổi “bởi bàn tay của con người” từ trạng thái tự nhiên của nó, được thay đổi hoặc được lấy ra khỏi môi trường tự nhiên của nó, hoặc cả hai. Ví dụ, polynucleotit hoặc polypeptit vốn có trong cơ thể sống là không được “phân lập,” nhưng polynucleotit hoặc polypeptit này được tách ra khỏi nguyên liệu đồng tồn tại với nó trong trạng thái tự nhiên là được phân lập, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở khi polynucleotit hoặc polypeptit được đưa trở lại vào tế bào, thậm chí ngay cả khi tế bào là của cùng một loài hoặc typ mà thu được polynucleotit hoặc polypeptit này.

Trong bản mô tả sáng chế và yêu cầu bảo hộ đi kèm, thuật ngữ “bao gồm” có nghĩa là “chứa”. Tức là, các thuật ngữ này được dùng để chỉ việc bao gồm các yếu tố hoặc số nguyên khác không được viện dẫn cụ thể, mà ngữ cảnh cho phép.

Thuật ngữ “gắn kết đặc hiệu” như được sử dụng trong bản mô tả này có liên quan đến các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có nghĩa là

protein gắn kết kháng nguyên gắn kết với BCMA của người (hBCMA) và không gắn kết hoặc gắn kết vô nghĩa với các protein khác của người. Tuy nhiên, thuật ngữ này không loại trừ thực tế là các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế cũng có thể phản ứng chéo với các dạng khác của BCMA, ví dụ BCMA của động vật linh trưởng không phải người. Ví dụ, theo một phương án, protein gắn kết kháng nguyên không gắn kết với TACI hoặc BAFF-R.

Thuật ngữ “ức chế” như được sử dụng trong bản mô tả này có liên quan đến các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có nghĩa là hoạt tính sinh học của BCMA được làm giảm khi có mặt các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế so với hoạt tính của BCMA khi không có mặt các protein gắn kết kháng nguyên này. Sự ức chế có thể là do nhưng không chỉ giới hạn ở một hoặc nhiều quá trình trong số quá trình phong bế sự gắn kết với phối tử, ngăn ngừa thụ thể hoạt hóa phối tử, và/hoặc điều hòa giảm BCMA. Ức chế cũng có thể được dùng để chỉ protein gắn kết kháng nguyên gắn kết với BCMA và gây ra sự chết tế bào theo chương trình hoặc ADCC. Các kháng thể theo sáng chế có thể trung hòa hoạt tính của các phối tử BCMA là BAFF và/hoặc APRIL gắn kết với BCMA. Mức trung hòa có thể được đo bằng một số cách thức, ví dụ, bằng cách sử dụng các thử nghiệm như nêu trong các ví dụ dưới đây, ví dụ, ở mục 4.4 trong thử nghiệm truyền tín hiệu NFkB của tế bào H929. Các phối tử BCMA là BAFF và APRIL có thể cảm ứng việc truyền tín hiệu NFkB và các biến cố xuôi dòng sau khi gắn kết với BCMA. Sự trung hòa BCMA trong thử nghiệm này được đo bằng cách đánh giá khả năng ức chế sự cảm ứng NFkB được điều khiển bởi BAFF hoặc APRIL của các kháng thể đơn dòng kháng BCMA.

Nếu kháng thể hoặc đoạn gắn kết với kháng nguyên của nó có khả năng trung hòa, thì đây là dấu hiệu của sự ức chế sự tương tác giữa BAFF hoặc APRIL của người và BCMA. Các kháng thể mà được coi là có hoạt tính trung hòa đối với BCMA của người sẽ có IC50 nhỏ hơn 30 microgam/ml, hoặc nhỏ hơn 20 microgam/ml, hoặc nhỏ hơn 10 microgam/ml, hoặc nhỏ hơn 5

microgam/ml hoặc nhỏ hơn 1 microgam/ml hoặc nhỏ hơn 0,1 microgam/ml trong thử nghiệm kích thích H929 như nêu trong ví dụ 4.4.

“CDR” được định nghĩa là các trình tự axit amin của vùng quyết định bổ sung của kháng thể mà là các vùng gấp siêu biến của các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch. Có ba CDR chuỗi nặng và ba CDR chuỗi nhẹ (hoặc các vùng CDR) trong phần biến đổi của globulin miễn dịch. Do đó, “CDR” như được sử dụng ở đây có thể được dùng để chỉ tất cả ba CDR chuỗi nặng, hoặc tất cả ba CDR chuỗi nhẹ (hoặc tất cả CDR của cả chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, nếu thích hợp).

CDR cung cấp phần lớn các gốc tiếp xúc để gắn kết kháng thể với kháng nguyên hoặc epitop. CDR quan tâm trong sáng chế này thu được từ các trình tự chuỗi nhẹ và chuỗi nặng biến đổi của kháng thể cho, và bao gồm các dạng tương tự của các CDR có nguồn gốc trong tự nhiên, các dạng tương tự này cũng có chung hoặc giữ lại được tính đặc hiệu gắn kết với kháng nguyên và/hoặc khả năng trung hòa giống như kháng thể cho mà thu được các dạng tương tự này.

Các trình tự CDR của các kháng thể có thể được xác định bởi hệ đánh số Kabat (Kabat et al; (Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987), theo cách khác chúng có thể được xác định bằng cách sử dụng hệ đánh số Chothia (Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948), phương pháp xác định tiếp xúc (MacCallum R.M., and Martin A.C.R. and Thornton J.M, (1996), Journal of Molecular Biology, 262 (5), 732-745) hoặc phương pháp đánh số gốc trong kháng thể và xác định CDR bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các quy ước đánh số khác của các trình tự CDR đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm “AbM” (University of Bath) và các phương pháp “tiếp xúc” (University College London). Vùng che phủ tối thiểu sử dụng ít nhất hai trong số kiểu đánh số Kabat, Chothia, AbM và các phương pháp tiếp xúc có thể được xác định để tạo ra “đơn vị gắn kết tối thiểu”. Đơn vị gắn kết tối thiểu này có thể là một phần nhỏ của CDR.

Bảng A dưới đây thể hiện một định nghĩa sử dụng mỗi quy ước đánh số cho mỗi CDR hoặc đơn vị gắn kết. Sơ đồ đánh số Kabat được sử dụng trong bảng X để đánh số trình tự axit amin của vùng gấp biến đổi. Cần lưu ý rằng một vài định nghĩa CDR có thể khác nhau tùy thuộc vào mỗi công bố được sử dụng.

Bảng A

	CDR Kabat	CDR Chothia	CDR AbM	CDR tiếp xúc	Đơn vị gắn kết tối thiểu
H1	31-35/35A/35B	26-32/33/34	26-35/35A/35B	30-35/35A/35B	31-32
H2	50-65	52-56	50-58	47-58	52-56
H3	95-102	95-102	95-102	93-101	95-101
L1	24-34	24-34	24-34	30-36	30-34
L2	50-56	50-56	50-56	46-55	50-55
L3	89-97	89-97	89-97	89-96	89-96

Trong bản mô tả này, các gốc axit amin trong các trình tự kháng thể được đánh số theo sơ đồ Kabat. Tương tự, các thuật ngữ “CDR”, “CDRL1”, “CDRL2”, “CDRL3”, “CDRH1”, “CDRH2”, “CDRH3” theo hệ đánh số Kabat như nêu trong tài liệu của Kabat và các đồng tác giả; Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987.

Các thuật ngữ “biến thể” được dùng để chỉ ít nhất là một, hai hoặc ba sự thay đổi axit amin trong trình tự này. Các sự thay đổi axit amin này có thể là khuyết đoạn, thể đoạn hoặc thêm đoạn nhưng tốt hơn là sự thể đoạn. Theo một phương án này, các sự thể đoạn là các sự thể đoạn bảo toàn.

Theo một phương án khác, trình tự biến thể chứa ít nhất một sự thể đoạn, trong khi đó vẫn giữ lại được kiểu mẫu của protein gắn kết kháng nguyên.

Vùng quyết định bổ trợ (CDR) L1, L2, L3, H1 và H2 có xu hướng thể hiện về mặt cấu trúc một trong số một số giới hạn các cấu hình chuỗi chính. Lớp cấu trúc kiểu mẫu cụ thể của CDR được xác định bằng cả chiều dài của CDR và sự tạo vòng, được xác định bởi các gốc nằm ở các vị trí chính trong cả CDR và vùng khung (các gốc xác định về mặt cấu trúc hoặc SDR). Martin và Thornton

(1996; J Mol Biol 263:800-815) đưa ra phương pháp tự động để xác định khuôn mẫu “gốc chính”. Phân tích cụm được sử dụng để xác định các lớp mẫu của các nhóm CDR, và sau đó, các khuôn mẫu được xác định bằng cách phân tích các gốc kỵ nước được giấu đi, các gốc liên kết với hydro, và ví dụ các glyxin được bảo toàn. CDR của các trình tự kháng thể có thể được chia thành các lớp chính tắc bằng cách so sánh các trình tự với các khuôn mẫu gốc chính và cho điểm mỗi khuôn mẫu bằng cách sử dụng các ma trận đồng nhất hoặc tương tự.

Các thuật ngữ “VH” và “VL” được sử dụng ở đây được dùng để chỉ vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng của kháng thể.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “vùng” được dùng để chỉ cấu trúc protein đã gấp mà có cấu trúc bậc ba độc lập với phần còn lại của protein. Nói chung, các vùng chịu trách nhiệm cho các đặc tính chức năng riêng biệt của các protein và trong nhiều trường hợp có thể được bổ sung, loại bỏ hoặc chuyển sang các protein khác mà không làm mất chức năng của phần còn lại của protein và/hoặc của vùng. “Vùng biến đổi đơn của kháng thể” là vùng polypeptit được gấp bao gồm các trình tự đặc trưng của các vùng biến đổi của kháng thể. Do đó, thuật ngữ này bao gồm vùng biến đổi của kháng thể đầy đủ và các vùng biến đổi được cải biến, ví dụ, trong đó một hoặc nhiều vòng được thay thế bằng các trình tự mà không đặc trưng của các vùng biến đổi của kháng thể, hoặc các vùng biến đổi của kháng thể mà bị làm bằng đầu hoặc chứa các đoạn kéo dài ở đầu N hoặc C, cũng như là các đoạn đã gấp của vùng biến đổi mà vẫn giữ được ít nhất hoạt tính gắn kết và tính đặc hiệu của vùng có chiều dài đầy đủ.

Thuật ngữ “vùng biến đổi đơn của globulin miễn dịch” được dùng để chỉ vùng biến đổi của kháng thể (VH, VHH, VL) mà gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên hoặc epitop độc lập với vùng hoặc vùng V khác. Vùng biến đổi đơn của globulin miễn dịch có thể có mặt ở dạng (ví dụ, homo- hoặc hetero-multimer) với các vùng biến đổi hoặc vùng biến đổi khác, trong đó các vùng hoặc vùng khác không cần thiết để gắn kết với kháng nguyên bởi vùng biến đổi đơn của globulin miễn dịch (tức là, trong đó vùng biến đổi đơn của globulin miễn dịch gắn kết với

kháng nguyên độc lập với vùng biến đổi khác). Thuật ngữ “kháng thể vùng” hoặc “dAb” là giống như “vùng biến đổi đơn của globulin miễn dịch” mà có khả năng gắn kết với kháng nguyên như thuật ngữ được sử dụng ở đây. Vùng biến đổi đơn của globulin miễn dịch có thể là vùng biến đổi của kháng thể của người, mà còn bao gồm vùng biến đổi đơn của kháng thể từ các loài khác như VHH dAb loài gặm nhấm (ví dụ, như được mô tả trong công bố quốc tế số WO 00/29004), cá mập miệng bản lẻ và Camelid. VHH Camelid là các polypeptit vùng biến đổi đơn của globulin miễn dịch mà thu được từ các loài bao gồm lạc đà, lạc đà không bướu, anpaca, lạc đà một bướu, và lạc đà rừng không bướu, mà tạo ra các kháng thể chuỗi nặng vốn không có chuỗi nhẹ. Các vùng VHH này có thể được làm tương thích với người theo các kỹ thuật chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các vùng này vẫn được coi là “các kháng thể vùng” theo sáng chế. Như được sử dụng ở đây “VH bao gồm các vùng VHH camelid. NARV là một typ khác của vùng biến đổi đơn của globulin miễn dịch mà được xác định ở cá sụn bao gồm cá mập miệng bản lẻ. Các vùng này cũng được biết đến là vùng biến đổi của thụ thể kháng nguyên mới (thông thường được viết tắt là V(NAR) hoặc NARV). Để biết thêm chi tiết xem tài liệu Mol. Immunol. 44, 656-665 (2006) và US20050043519A.

Thuật ngữ “vùng gắn kết với epitop” được dùng để chỉ là vùng mà gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên hoặc epitop độc lập với vùng hoặc vùng V khác, vùng này có thể là kháng thể vùng (kháng thể vùng-dAb), ví dụ vùng biến đổi đơn của globulin miễn dịch của người, camelid hoặc cá mập hoặc vùng này có thể là vùng mà là dẫn xuất của đàn giáo được chọn từ nhóm bao gồm CTLA-4 (Evibody); lipocalin; các phân tử có nguồn gốc từ protein A như vùng Z của protein A (Affibody, SpA), vùng A (Avimer/Maxibody); các protein sốc nhiệt như GroEl và GroES; 44eroxidise44g (thể dung hợp giữa kháng thể và transferin); protein lặp ankyrin (DARPin); peptit aptame; vùng lectin typ C (Tetranectin); γ -crystallin của người và ubiquitin của người (affilins); các vùng PDZ; các vùng loại toxinkunitz của bộ cặp của các chất ức chế proteaza của

người; và fibronectin (adnectin); mà được đưa vào để thao tác di truyền protein để thu được sự gắn kết với phôi tử ngoài phôi tử tự nhiên.

CTLA-4 (kháng nguyên có liên quan đến tế bào lympho T độc tế bào 4) là thụ thể họ CD28 được biểu hiện chủ yếu trên các tế bào T CD4+. Vùng ngoại bào của nó có kiểu gấp Ig giống như vùng biến đổi. Các vòng tương ứng với các CDR của các kháng thể có thể được thay thế bằng trình tự khác loài để tạo ra các đặc tính gắn kết khác nhau. Các phân tử CTLA-4 được thao tác di truyền có các đặc tính gắn kết khác nhau cũng được biết đến là Evibodies. Để biết thêm chi tiết xem tài liệu *Journal of Immunological Methods* 248 (1-2), 31-45 (2001).

Lipocalin là một họ các protein ngoại bào mà vận chuyển các phân tử kỵ nước nhỏ như steroid, bilin, retinoit và lipid. Chúng có cấu trúc bậc hai dạng tấm β cứng nhắc với số vòng ở đầu mở của cấu trúc hình nón mà có thể được thao tác di truyền để gắn kết với các kháng nguyên đích khác. Anticalin có kích thước nằm trong khoảng từ 160 đến 180 axit amin, và thu được từ lipocalin. Để biết thêm chi tiết xem tài liệu *Biochim Biophys Acta* 1482: 337-350 (2000), US7250297B1 và US20070224633.

Ái thể là một khung thu được từ protein A của *Staphylococcus aureus* mà có thể được thao tác di truyền để gắn kết với kháng nguyên. Vùng này là một bó gồm ba chuỗi xoắn có xấp xỉ 58 axit amin. Các thư viện được tạo ra bằng cách ngẫu nhiên hóa các gốc bề mặt. Để biết thêm chi tiết xem tài liệu *Protein Eng. Des. Sel.* 17, 455-462 (2004) và EP1641818A1

Avime là các protein đa vùng thu được từ khung chung vùng A. Các vùng nguyên thể có xấp xỉ 35 axit amin có cấu trúc được liên kết disulfua xác định. Tính đa dạng được tạo ra bằng cách bố trí lại sự biến đổi tự nhiên được biểu hiện bởi họ vùng A. Để biết thêm chi tiết xem tài liệu *Nature Biotechnology* 23(12), 1556 – 1561 (2005) và *Expert Opinion on Investigational Drugs* 16(6), 909-917 (June 2007).

Transferin là glycoprotein vận chuyển huyết thanh dạng monome. Transferin có thể được xử lý di truyền để gắn kết với các kháng nguyên đích khác bằng cách cài các trình tự peptit vào vòng bề mặt được chấp nhận. Ví dụ về các khung transferin được thao tác di truyền bao gồm thể dung hợp giữa kháng thể và transferin. Để biết thêm chi tiết xem tài liệu J. Biol. Chem 274, 24066-24073 (1999).

Các protein lặp ankyrin được thiết kế (Designed Ankyrin Repeat Proteins-DARPs) thu được từ ankyrin mà là một họ protein mà can thiệp vào sự gắn kết giữa protein màng nguyên với xytoskeleton. Một đoạn lặp ankyrin đơn là một mẫu có 33 gốc gồm có hai chuỗi xoắn α và vòng cuộn β . Chúng có thể được thao tác di truyền để gắn kết với các kháng nguyên đích khác nhau bằng cách ngẫu nhiên hóa các gốc trong chuỗi xoắn α thứ nhất và vòng cuộn β của mỗi đoạn lặp. Bề mặt chung gắn kết của chúng có thể được làm tăng bằng cách làm tăng số môđun (phương pháp trưởng thành ái lực). Để biết thêm chi tiết xem tài liệu J. Mol. Biol. 332, 489-503 (2003), PNAS 100(4), 1700-1705 (2003) và J. Mol. Biol. 369, 1015-1028 (2007) và US20040132028A1.

Fibronectin là một khung mà có thể được thao tác di truyền để gắn kết với kháng nguyên. Adnectin gồm có khung của trình tự axit amin tự nhiên của vùng thứ 10 của 15 đơn vị lặp của fibronectin typ III của người (FN3). Ba vòng ở một đầu của tám kẹp β có thể được thao tác di truyền để làm cho adnectin nhận biết đặc hiệu đích điều trị quan tâm. Để biết thêm chi tiết xem tài liệu Protein Eng. Des. Sel. 18, 435-444 (2005), US20080139791, WO2005056764 và US6818418B1.

Peptit aptame là các phân tử nhận biết tổ hợp mà gồm có protein khung cố định, điển hình là thioredoxin (TrxA) mà gồm có vòng peptit biến đổi ràng buộc được cài ở vị trí có hoạt tính. Để biết thêm chi tiết xem tài liệu Expert Opin. Biol. Ther. 5, 783-797 (2005).

Vi thể có nguồn gốc từ các vi protein có nguồn gốc trong tự nhiên có chiều dài gồm có từ 25 đến 50 axit amin mà chứa 3-4 cầu nối xystein – ví dụ về các vi protein bao gồm KalataB1 và conotoxin và knotin. Các vi protein có vòng

mà có thể được thao tác di truyền để bao gồm tối đa 25 axit amin mà không làm ảnh hưởng đến việc gấp toàn bộ của vi protein. Để biết thêm chi tiết về các vùng knottin được thao tác di truyền, xem tài liệu WO2008098796.

Các vùng gắn kết với epitop khác bao gồm các protein mà được sử dụng làm khung để thao tác di truyền các đặc tính gắn kết với kháng nguyên đích khác bao gồm γ -crystallin của người và ubiquitin của người (các affilin), các vùng kiểu kunitz của các chất ức chế proteaza của người, các vùng PDZ của protein gắn kết với Ras AF-6, các độc tố của bọ cạp (charybdotoxin), vùng lectin typ C (tetranectin) được xem xét trong Chapter 7 – Non-Antibody Scaffolds from Handbook of Therapeutic Antibodies (2007, edited by Stefan Dubel) và Protein Science 15:14-27 (2006). Các vùng gắn kết với epitop theo sáng chế có thể thu được từ vùng bất kỳ trong số các vùng protein khác này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “vị trí gắn kết kháng nguyên” được dùng để chỉ vị trí trên protein mà có khả năng gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên, vị trí này có thể là vùng đơn, ví dụ vùng gắn kết với epitop, hoặc vị trí này có thể là các vùng VH/VL ghép cặp như có thể được tìm thấy trên kháng thể chuẩn. Theo một số phương án của sáng chế, các vùng Fv mạch đơn (ScFv) có thể tạo ra các vị trí gắn kết với kháng nguyên.

Thuật ngữ “mAbdAb” và “dAbmAb” được sử dụng ở đây được dùng để chỉ protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế. Hai thuật ngữ này có thể được sử dụng thay đổi cho nhau, và được hiểu là có cùng một nghĩa như được sử dụng ở đây.

Thuật ngữ “protein gắn kết kháng nguyên” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ các kháng thể, các đoạn kháng thể, ví dụ kháng thể vùng (dAb), ScFv, Fab, Fab2, và các cấu trúc protein khác. Các phân tử gắn kết kháng nguyên có thể chứa ít nhất một vùng biến đổi Ig, ví dụ các kháng thể, các kháng thể vùng (dAbs), Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, ScFv, đoạn kháng thể dime (diabody), mAbdAb, ái thể, các kháng thể dị tiếp hợp hoặc các kháng thể đặc hiệu kép. Theo một phương án, phân tử gắn kết kháng nguyên là kháng thể. Theo một

phương án khác, phân tử gắn kết kháng nguyên là dAb, tức là vùng biến đổi đơn của globulin miễn dịch như VH, VHH hoặc VL mà gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên hoặc epitop độc lập với vùng hoặc vùng V khác. Các phân tử gắn kết kháng nguyên có khả năng gắn kết với hai đích, tức là chúng có thể là các phân tử nhằm vào đích kép. Các phân tử gắn kết kháng nguyên có thể là một hỗn hợp của các kháng thể và các đoạn gắn kết kháng nguyên như ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể vùng và/hoặc một hoặc nhiều ScFvs được liên kết với kháng thể đơn dòng. Các phân tử gắn kết kháng nguyên cũng có thể chứa vùng không phải Ig, ví dụ vùng mà là một dẫn xuất của dàn giáo được chọn từ nhóm bao gồm CTLA-4 (Evibody); lipocalin; các phân tử thu được từ protein A như vùng Z của protein A (Affibody, SpA), vùng A (Avimer/Maxibody); các protein sốc nhiệt như GroEl và GroES; 48eroxidise48g (thể dung hợp giữa kháng thể và transferin); protein lặp ankyrin (DARPin); peptit aptame; vùng lectin typ C (Tetranectin); γ -crystallin của người và ubiquitin của người (affilin); các vùng PDZ; các vùng typ toxinkunitz của con bọ cạp của các chất ức chế proteaza của người; và fibronectin (adnectin); mà được đưa vào thao tác di truyền protein để tạo ra sự gắn kết với OSM. Như được sử dụng ở đây, “protein gắn kết kháng nguyên” có khả năng đối kháng và/hoặc trung hòa OSM của người. Ngoài ra, protein gắn kết kháng nguyên có thể ức chế hoặc phong bế hoạt tính OSM bằng cách gắn kết với OSM và ngăn ngừa phối tử tự nhiên khỏi gắn kết và/hoặc kích hoạt thụ thể gp130.

Thuật ngữ “chức năng hiệu ứng” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ một hoặc nhiều đáp ứng qua trung gian hoạt tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody dependant cell mediated cytotoxic activity-ADCC), hoạt tính độc tế bào phụ thuộc bổ thể (Complement-dependant cytotoxic activity-CDC), sự thực bào qua do Fc gây ra và tái tuần hoàn kháng thể qua thụ thể FcRn. Đối với các kháng thể IgG, các chức năng hiệu ứng bao gồm ADCC và ADCP chịu tác động bởi sự tương tác của vùng cố định chuỗi nặng với họ thụ thể Fc γ trình diện trên bề mặt của các tế bào miễn dịch. Ở

người, các thụ thể này bao gồm FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) và FcγRIII (CD16). Sự tương tác giữa protein gắn kết kháng nguyên được gắn kết với kháng nguyên và sự tạo thành phức hợp Fc/Fcγ cảm ứng một loạt các tác động bao gồm tính gây độc tế bào, sự hoạt hóa tế bào miễn dịch, sự thực bào và sự giải phóng các xytokin gây viêm.

Sự tương tác giữa vùng cố định của protein gắn kết kháng nguyên và các thụ thể Fc khác (FcR) được cho là tác động đến các chức năng hiệu ứng của protein gắn kết kháng nguyên. Các tác động sinh học đáng kể có thể là kết quả của chức năng hiệu ứng, cụ thể là, tính gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC), sự cố định bổ thể (tính gây độc tế bào hoặc phụ thuộc bổ thể CDC), và thời gian bán thải/thanh thải protein gắn kết kháng nguyên. Thông thường, khả năng can thiệp vào chức năng hiệu ứng đòi hỏi sự gắn kết protein gắn kết kháng nguyên với kháng nguyên và không phải tất cả các protein gắn kết kháng nguyên sẽ can thiệp vào mọi chức năng hiệu ứng.

Chức năng hiệu ứng có thể được đánh giá bằng một số cách bao gồm ví dụ thông qua sự gắn kết FcγRIII với tế bào giết tự nhiên hoặc thông qua sự gắn kết FcγRI với bạch cầu đơn nhân to/đại thực bào để đánh giá chức năng hiệu ứng ADCC. Ví dụ, protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có thể được đánh giá chức năng hiệu ứng ADCC trong thử nghiệm tế bào giết tự nhiên. Ví dụ về các thử nghiệm này có thể được tìm thấy trong tài liệu Shields et al, 2001 The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, p6591-6604; Chappel et al, 1993 The Journal of Biological Chemistry, Vol 268, p25124-25131; Lazar et al, 2006 PNAS, 103; 4005-4010.

Ví dụ về các thử nghiệm xác định chức năng CDC bao gồm các thử nghiệm được mô tả trong tài liệu 1995 J Imm Meth 184:29-38.

Một vài isotyp của các vùng cố định của người, cụ thể là các isotyp IgG4 và IgG2, về cơ bản không có các chức năng nêu trong a) hoạt hóa bổ thể bằng con đường cổ điển; và b) tính gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể. Các cải biến khác đối với vùng cố định chuỗi nặng của các protein gắn kết kháng nguyên có

thể được thực hiện tùy thuộc vào đặc tính hiệu ứng mong muốn. Các vùng cố định IgG1 chứa các đột biến đặc hiệu được mô tả riêng rẽ để làm giảm khả năng gắn kết với các thụ thể Fc và do đó làm giảm ADCC và CDC (Duncan et al. *Nature* 1988, 332; 563-564; Lund et al. *J. Immunol.* 1991, 147; 2657-2662; Chappel et al. *PNAS* 1991, 88; 9036-9040; Burton and Woof, *Adv. Immunol.* 1992, 51; 1-84; Morgan et al., *Immunology* 1995, 86; 319-324; Hezareh et al., *J. Virol.* 2001, 75 (24); 12161-12168).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên chứa vùng cố định sao cho protein gắn kết kháng nguyên có ADCC và/hoặc sự hoạt hóa bổ thể hoặc chức năng hiệu ứng giảm. Theo phương án này, vùng cố định chuỗi nặng có thể chứa vùng cố định mất tác dụng tự nhiên của isotyp IgG2 hoặc IgG4 hoặc vùng cố định IgG1 bị đột biến. Ví dụ về các cải biến thích hợp được mô tả trong EP0307434. Một ví dụ bao gồm các thay thế các gốc alanin ở vị trí 235 và 237 (đánh số theo bảng phụ lục EU).

Các vùng cố định của IgG1 của người chứa các đột biến đặc hiệu hoặc glycosyl hóa được thay đổi ở gốc Asn297 cũng được mô tả để làm tăng khả năng gắn kết với thụ thể Fc. Trong một vài trường hợp, các đột biến này cũng được thể hiện là làm tăng ADCC và CDC (Lazar et al. *PNAS* 2006, 103; 4005-4010; Shields et al. *J Biol Chem* 2001, 276; 6591-6604; Nechansky et al. *Mol Immunol*, 2007, 44; 1815-1817).

Theo một phương án của sáng chế, các đột biến này là ở một hoặc nhiều vị trí được chọn từ 239, 332 và 330 (IgG1), hoặc các vị trí tương đương ở các isotyp IgG khác. Ví dụ về các đột biến thích hợp là S239D và I332E và A330L. Theo một phương án, protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế được mô tả ở đây được gây đột biến ở các vị trí 239 và 332, ví dụ S239D và I332E hoặc theo một phương án khác, protein này được gây đột biến ở ba hoặc nhiều vị trí được chọn từ 239 và 332 và 330, ví dụ S239D và I332E và A330L (đánh số theo bảng mục lục EU).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên chứa vùng cố định chuỗi nặng có profin glycosyl hóa được thay đổi sao cho protein gắn kết kháng nguyên có chức năng hiệu ứng tăng cường. Ví dụ, trong đó protein gắn kết kháng nguyên có ADCC được tăng cường hoặc CDC được tăng cường hoặc trong đó protein này có cả chức năng hiệu ứng ADCC và CDC tăng cường. Ví dụ về các phương pháp thích hợp để tạo ra các protein gắn kết kháng nguyên có profin glycosyl hóa thay đổi được mô tả trong tài liệu WO2003011878, WO2006014679 và EP1229125, tất cả các phương pháp này có thể được áp dụng cho các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tổng hợp protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế bao gồm các bước:

a) nuôi cấy tế bào chủ tái tổ hợp chứa vector biểu hiện mang axit nucleic phân lập như được mô tả ở đây, trong đó gen FUT8 mã hóa alpha-1,6-fucosyltransferaza được bất hoạt trong tế bào chủ tái tổ hợp; và

b) thu hồi protein gắn kết kháng nguyên.

Các phương pháp tổng hợp protein gắn kết kháng nguyên này có thể được thực hiện, ví dụ, sử dụng hệ công nghệ POTELLIGENT™ sẵn có từ BioWa, Inc. (Princeton, NJ), trong đó các tế bào CHOK1SV thiếu bản sao chức năng của gen FUT8 tạo ra các kháng thể đơn dòng có hoạt tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) mà được tăng lên so với kháng thể đơn dòng tương tự được tổng hợp ở tế bào mang gen FUT8 chức năng. Các phương diện của hệ thống công nghệ POTELLIGENT™ được mô tả trong US7214775, US6946292, WO0061739 và WO0231240, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Chuyên gia trong lĩnh vực này cũng biết đến các hệ thích hợp khác.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên chứa vùng cố định chuỗi nặng khảm, ví dụ protein gắn kết kháng nguyên chứa vùng cố định chuỗi nặng khảm với ít nhất một vùng CH2 từ IgG3 sao cho protein gắn kết kháng nguyên có chức năng hiệu ứng tăng cường, ví dụ trong đó protein này

có ADCC tăng cường hoặc CDC tăng cường, hoặc các chức năng ADCC và CDC tăng cường. Theo một phương án, protein gắn kết kháng nguyên có thể chứa một vùng CH2 từ IgG3 hoặc cả hai vùng CH2 có thể từ IgG3.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tổng hợp protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

a) nuôi cấy tế bào chủ tái tổ hợp chứa vectơ biểu hiện mang axit nucleic phân lập như được mô tả ở đây, trong đó vectơ biểu hiện chứa trình tự axit nucleic mã hóa vùng Fc có cả các gốc axit amin của vùng Fc IgG1 và IgG3; và

b) thu hồi protein gắn kết kháng nguyên.

Các phương pháp tổng hợp các protein gắn kết kháng nguyên này có thể được tiến hành, ví dụ, sử dụng hệ thống công nghệ COMPLEGENT™ sẵn có từ BioWa, Inc. (Princeton, NJ) và Kyowa Hakko Kogyo (hiện nay là, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) Co., Ltd. Trong đó, tế bào chủ tái tổ hợp chứa vectơ biểu hiện, trong đó trình tự axit nucleic mã hóa vùng Fc khả năng có cả các gốc axit amin của vùng Fc IgG1 và IgG3 được biểu hiện để tạo ra protein gắn kết kháng nguyên có hoạt tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC) tăng cường mà được tăng lên so với protein gắn kết kháng nguyên tương tự khác không có vùng Fc khả năng này. Các khía cạnh của hệ thống công nghệ COMPLEGENT™ được mô tả trong WO2007011041 và US20070148165, mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một phương án khác, hoạt tính CDC có thể được tăng lên bằng cách đưa các đột biến đặc hiệu trình tự vào vùng Fc của chuỗi IgG. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng biết đến các hệ thống thích hợp khác.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng hiểu rằng các cải biến này có thể không chỉ được sử dụng riêng rẽ mà còn có thể được kết hợp sử dụng để làm tăng thêm chức năng hiệu ứng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên chứa vùng cố định chuỗi nặng mà bao gồm vùng cố định chuỗi nặng thể khả năng và đột

biến, ví dụ trong đó protein gắn kết kháng nguyên chứa ít nhất một vùng CH2 từ IgG3 và một vùng CH2 từ IgG1, trong đó vùng CH2 IgG1 có một hoặc nhiều đột biến ở các vị trí được chọn từ 239 và 332 và 330 (ví dụ, các đột biến này có thể được chọn từ S239D và I332E và A330L) sao cho protein gắn kết kháng nguyên có chức năng hiệu ứng tăng cường, ví dụ trong đó protein này có một hoặc nhiều chức năng sau, ADCC tăng cường hoặc CDC tăng cường, ví dụ trong đó protein này có ADCC tăng cường và CDC tăng cường. Theo một phương án, vùng CH2 IgG1 có các đột biến S239D và I332E.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên chứa vùng cố định chuỗi nặng thể khảm và có profin glycosyl hóa thay đổi. Theo một phương án, vùng cố định chuỗi nặng chứa ít nhất một vùng CH2 từ IgG3 và một vùng CH2 từ IgG1 và có profin glycosyl hóa thay đổi sao cho tỷ lệ fucosa so với manosa là 0,8:3 hoặc nhỏ hơn, ví dụ trong đó protein gắn kết kháng nguyên được loại nhóm fucosyl sao cho protein gắn kết kháng nguyên này có chức năng hiệu ứng tăng cường so với protein gắn kết kháng nguyên tương đương có vùng cố định chuỗi nặng của globulin miễn dịch không có các đột biến này và profin glycosyl hóa thay đổi, ví dụ trong đó protein này có một hoặc nhiều chức năng sau đây, ADCC tăng cường hoặc CDC tăng cường, ví dụ trong đó protein có ADCC tăng cường và CDC tăng cường.

Theo một phương án khác, protein gắn kết kháng nguyên có ít nhất một vùng CH2 IgG3 và ít nhất một vùng cố định chuỗi nặng từ IgG1, trong đó cả hai vùng CH2 IgG được gây đột biến theo các giới hạn được mô tả ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế được mô tả ở đây, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

a) nuôi cấy tế bào chủ tái tổ hợp chứa vector biểu hiện mang axit nucleic phân lập như được mô tả ở đây, trong đó vector biểu hiện này còn chứa trình tự axit nucleic Fc mã hóa vùng Fc thể khảm có cả các gốc axit amin của vùng Fc

IgG1 và IgG3, và trong đó gen FUT8 mã hóa alpha-1,6-fucosyltransferaza được bất hoạt trong tế bào chủ tái tổ hợp; và

b) thu hồi protein gắn kết kháng nguyên.

Các phương pháp tổng hợp các protein gắn kết kháng nguyên này có thể được tiến hành, ví dụ bằng cách sử dụng hệ thống công nghệ ACCRETAMAB™ sẵn có từ BioWa, Inc. (Princeton, NJ) mà kết hợp các hệ thống công nghệ POTEILLIGENT™ và COMPLEGENT™ để tạo ra protein gắn kết kháng nguyên có cả hoạt tính ADCC và CDC tăng cường mà được tăng lên so với kháng thể đơn dòng tương tự khác không có vùng Fc khảm và có fucoza trên oligosacarit.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên chứa vùng cố định chuỗi nặng thể khảm và đột biến, trong đó protein gắn kết kháng nguyên này có profin glycosyl hóa thay đổi, sao cho protein gắn kết kháng nguyên có chức năng hiệu ứng tăng cường, ví dụ trong đó protein này có một hoặc nhiều chức năng sau đây, ADCC tăng cường hoặc CDC tăng cường. Theo một phương án, các đột biến này được chọn từ các vị trí 239 và 332 và 330, ví dụ các đột biến được chọn từ S239D và I332E và A330L. Theo một phương án khác, vùng cố định chuỗi nặng chứa ít nhất một vùng CH2 từ IgG3 và một vùng CH2 từ IgG1. Theo một phương án, vùng cố định chuỗi nặng có profin glycosyl hóa thay đổi sao cho tỷ lệ fucoza so với mannoza bằng 0,8:3 hoặc nhỏ hơn, ví dụ protein gắn kết kháng nguyên được loại fucosyl, sao cho protein gắn kết kháng nguyên này có chức năng hiệu ứng tăng cường so với protein gắn kết kháng nguyên không khảm tương đương hoặc với vùng cố định chuỗi nặng của globulin miễn dịch không có các đột biến và profin glycosyl hóa thay đổi.

Thể tiếp hợp miễn dịch

Sáng chế cũng đề xuất thể tiếp hợp miễn dịch (cũng được dùng thay đổi ở đây là "thể tiếp hợp được chất-kháng thể," hoặc "ADC") chứa protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế như được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể được tiếp hợp với một hoặc nhiều chất gây độc tế bào, như

chất hóa trị, dược chất, chất ức chế sự phát triển, độc tố (ví dụ, độc tố protein, và độc tố hoạt hóa enzym có nguồn gốc vi khuẩn, nấm, thực vật, hoặc động vật, hoặc các đoạn của chúng), hoặc isotyp có hoạt tính phóng xạ (tức là, thể tiếp hợp phóng xạ).

Thể tiếp hợp miễn dịch được sử dụng để phân phối khu trú chất gây độc tế bào, tức là các dược chất mà giết hoặc ức chế sự phát triển hoặc sự tăng sinh tế bào, để điều trị bệnh ung thư (Lambert, J. (2005) *Curr. Opinion in Pharmacology* 5:543-549; Wu et al. (2005) *Nature Biotechnology* 23(9):1137-1146; Payne, G. (2003) *i* 3:207-212; Syrigos and Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614; Niculescu-Duvaz and Springer (1997) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 26:151-172; U.S. Pat. No. 4,975,278). Thể tiếp hợp miễn dịch cho phép phân phối đích gốc dược chất đến khối u, và sự tích lũy trong tế bào trong đó, trong đó sử dụng toàn thân các dược chất không được tiếp hợp có thể dẫn đến sự gây độc với tế bào bình thường ở mức không chấp nhận được cũng như là các tế bào khối u được loại bỏ (Baldwin et al., *Lancet* (Mar. 15, 1986) pp. 603-05; Thorpe (1985) "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review," in *Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications* (A. Pinchera et al., eds) pp. 475-506. Cả các kháng thể đa dòng và các kháng thể đơn dòng đã được báo cáo là hữu ích trong các kế hoạch này (Rowland et al., (1986) *Cancer Immunol. Immunother.* 21:183-87). Các dược chất được sử dụng trong các phương pháp này bao gồm daunomycin, doxorubicin, methotrexat, và vindesin (Rowland et al., (1986) *supra*). Các độc tố được sử dụng trong thể tiếp hợp kháng thể-độc tố bao gồm các độc tố vi khuẩn như độc tố bạch hầu, độc tố thực vật như rixin, các độc tố phân tử nhỏ như geldanamycin (Mandler et al (2000) *J. Nat. Cancer Inst.* 92(19):1573-1581; Mandler et al (2000) *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 10:1025-1028; Mandler et al (2002) *Bioconjugate Chem.* 13:786-791), maytansinoids (EP 1391213; Liu et al., (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:8618-8623), và calicheamixin (Lode et al (1998) *Cancer Res.* 58:2928; Hinman et al (1993) *Cancer Res.* 53:3336-3342).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất thể tiếp hợp miễn dịch có cấu trúc chung dưới đây:



trong đó, ABP là protein gắn kết kháng nguyên

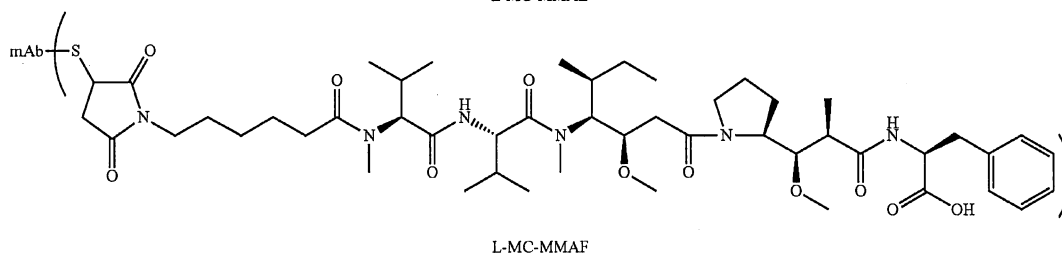
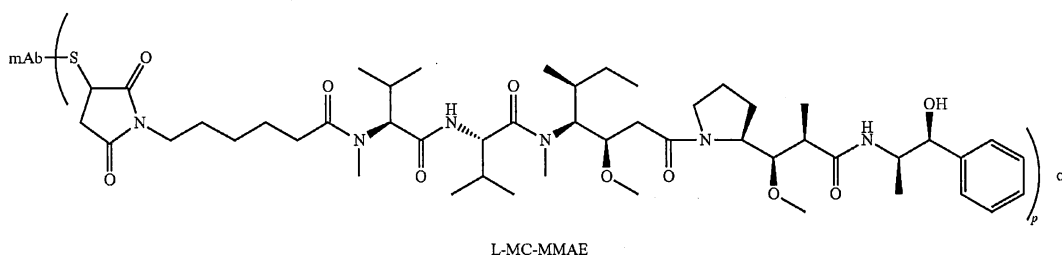
chất liên kết là không có mặt hoặc là chất liên kết có thể được phân cắt hoặc không được phân cắt được mô tả ở đây

Ctx là chất gây độc tế bào bất kỳ được mô tả ở đây

n là 0, 1, 2, hoặc 3 và

m là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10.

Ví dụ về các kháng thể được liên kết bởi chất liên kết MC có các auristatin như MMAE và MMAF được thể hiện trong các cấu trúc dưới đây:



Theo các phương án nhất định, thể tiếp hợp miễn dịch chứa protein gắn kết kháng nguyên, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể và chất hóa trị hoặc độc tố khác. Chất hóa trị hữu dụng trong việc tạo ra thể tiếp hợp miễn dịch được mô tả ở đây. Các độc tố có hoạt tính enzym và các đoạn của chúng mà có thể được sử dụng bao gồm chuỗi A bạch hầu, các đoạn có hoạt tính không gắn kết của độc tố bạch hầu, chuỗi exotoxin A (từ *Pseudomonas aeruginosa*), chuỗi rixin A, chuỗi abrin A, chuỗi modecxin A, alpha-sarcin, protein aleurites fordii, protein dianthin, protein phytolaca americana (PAPI, PAPII, and PAP-S),

chất ức chế từ momordica charantia, curxin, crotin, chất ức chế từ sapaonaria officinalis, gelonin, mitogellin, restrictoxin, phenomyxin, enomyxin, và tricothexen. Ví dụ, xem WO 93/21232 được công bố ngày 28/10/1993. Nhiều nuclit phóng xạ là sẵn có để tổng hợp các kháng thể được tiếp hợp phóng xạ. Ví dụ bao gồm ^{211}At , ^{212}Bi , ^{131}I , ^{131}In , ^{90}Y , và ^{186}Re .

Các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế cũng có thể được tiếp hợp với một hoặc nhiều độc tố, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, calicheamixin, maytansinoit, dolastatin, aurostatin, trichothexen, và CC1065, và các dẫn xuất của các độc tố này mà có hoạt tính gây độc. Các chất gây độc tế bào thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, auristatin bao gồm dovalin-valin-dolaisoleuin-dolaproin-phenylalanin (MMAF) và monomethyl auristatin E (MMAE) cũng như là các dạng este của MMAE, chất gắn kết rãnh phụ ADN, chất alkyl hóa rãnh phụ ADN, endiyn, lexitropsin, duocarmyxin, taxan, bao gồm paclitaxel và doxetaxel, puromyxin, dolastatin, maytansinoit, và vinca alkaloid. Các chất gây độc tế bào đặc hiệu bao gồm topotecan, morpholino-doxorubixin, rhizoxin, xyanomorpholino-doxorubixin, dolastatin-10, echinomycin, combretastatin, calicheamixin, maytansin, DM-1, DM-4, netropsin. Các chất gây độc tế bào thích hợp khác bao gồm chất kháng tubulin, như auristatin, vinca alkaloid, podophyllotoxin, taxan, dẫn xuất baccatin, cryptophysin, maytansinoit, combretastatin, hoặc dolastatin. Chất kháng tubulin bao gồm dimethylvalin-valin-dolaisoleuin-dolaproin-phenylalanin-p-được phenyl hóa-iamin (AFP), MMAF, MMAE, auristatin E, vincristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin, VP-16, camptothecin, paclitaxel, docetaxel, epothilone A, epothilone B, nocodazole, colchicin, colchicine, estramustine, cedamastin, discodermolite, maytansin, DM-1, DM-4 hoặc eleutherobin.

Các thể tiếp hợp được chất kháng thể được tạo ra bằng cách tiếp hợp chất kháng tubulin phân tử nhỏ monomethylauristatin E (MMAE) hoặc monomethylauristatin F (MMAF) với các kháng thể. Trong trường hợp MMAE, chất liên kết gồm có maleimide phản ứng thiol, đoạn đệm caproyl, dipeptide valin-

citrulin, và p-aminobenzyloxycarbonyl, nhóm phân mảnh tự hủy. Trong trường hợp MMAF, chất liên kết maleimidocaproyl kháng proteaza được sử dụng. Quá trình tiếp hợp dẫn đến tính đồng nhất trong việc gắn kết được chất-kháng thể, làm thay đổi cả số được chất được gắn kết với mỗi phân tử kháng thể (tỷ lệ mol [MR]), và vị trí gắn kết. Loại phổ biến nhất là nguyên liệu có $MR = 4$; ít phổ biến hơn là nguyên liệu có MR bằng 0, 2, 6, và 8. MR của kháng thể kháng được chất trung bình là xấp xỉ 4.

Tổng hợp thể tiếp hợp miễn dịch

Các điểm gắn kết là các xystein được tạo ra bằng cách tiến hành khử nhẹ các disulfua liên chuỗi của kháng thể, trong khi đó các kháng thể được cố định trên nhựa ái lực protein G (do đó, làm cho việc sử dụng một lượng dư lớn chất phản ứng mà không cần tinh chế trung gian). Trong khi được cố định, một lượng lớn TCEP sẽ khử hoàn toàn các liên kết disulfua liên chuỗi nhưng không có tác động đến việc gắn kết của kháng thể với nhựa.

Số gốc thiol cho mỗi kháng thể được tạo ra bởi quy trình này tùy thuộc vào nguồn và isotyp của các kháng thể. Ví dụ, IgG1 của người (và thể khảm chuột-người) có bốn liên kết disulfua có thể khử được, và do đó tạo ra 8 gốc thiol nhờ khử hoàn toàn, trong khi đó IgG1 của chuột có 5 liên kết disulfua có thể khử được và tạo ra 10 gốc thiol. Nếu ADC có khả năng tải được chất tối đa (ví dụ, 10 được chất mỗi kháng thể đối với IgG1 của chuột) là mong muốn, sau đó phức hợp chất liên kết-được chất-maleimido đơn giản có thể được bổ sung vào các kháng thể đã cố định với lượng dư đủ để đảm bảo sự tiếp hợp hoàn toàn. Tuy nhiên, ADC với số được chất ít hơn mỗi kháng thể cũng có thể được điều chế từ các kháng thể được khử hoàn toàn bằng cách bao gồm chất chụp trơ về mặt sinh học như N-etyl maleimit (NEM) mà chiếm một vài gốc thiol sẵn có trên kháng thể. Nếu phức maleimido-được chất-chất liên kết và chất chụp được bổ sung đồng thời vào kháng thể đã khử hoàn toàn và với lượng dư lớn (ít nhất gấp 3 lần), thì hai ái điện tử maleimit cạnh tranh với một số giới hạn gốc thiol sẵn có. Ở kiểu này, khả năng tải được chất được xác định bằng tốc độ phản ứng

thiol tương ứng giữa được chất-chất liên kết và chất chụp, và do đó có thể được coi là dưới sự kiểm soát động học. Tốc độ phản ứng tương đối của maleimido-được chất-chất liên kết khác nhau đáng kể, và do đó tỷ lệ mol của được chất-chất liên kết với NEM có mặt trong hỗn hợp phản ứng phải được xác định theo kinh nghiệm để thu được hình vẽ của ADC với mức tải được chất mong muốn. Phân đoạn mol của các chất liên kết được chất SGD-1006 (vcMMAE) và SGD-1269 (mcMMAF) trong hỗn hợp NEM mà thu được ADC với xấp xỉ 4 được chất mỗi kháng thể được tóm tắt trong bảng 2 đối với các isotyp IgG của chuột và của người phổ biến.

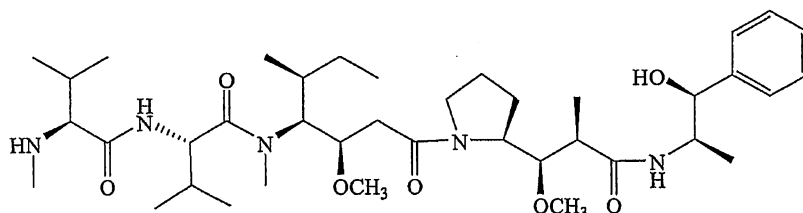
Auristatin và dolastatin

Theo một vài phương án, thể tiếp hợp miễn dịch chứa protein gắn kết kháng nguyên hoặc kháng thể được tiếp hợp với dolastatin hoặc các chất tương tự peptit dolostatin và chất dẫn, auristatin (các patent Mỹ số 5,635,483; 5,780,588). Dolastatin và auristatin được thể hiện là can thiệp vào các động lực vi ống, thủy phân GTP, và sự phân chia nhân và tế bào (Woyke et al. (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12):3580-3584) và có hoạt tính chống ung thư (patent Mỹ số 5,663,149) và hoạt tính chống nấm (Pettit et al. (1998) *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:2961-2965). Gốc được chất dolastatin hoặc auristatin (mà là các dẫn xuất pentapeptit của dolastatin) có thể được gắn kết với kháng thể thông qua đầu N (amin) hoặc đầu C (carboxyl) của gốc được chất peptit (WO 02/088172).

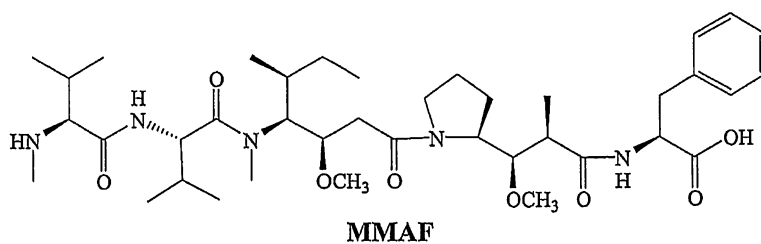
Các phương án về auristatin được lấy làm ví dụ bao gồm các gốc được chất monomethylauristatin được liên kết ở đầu N DE và DF, được mô tả trong tài liệu "Monomethylvalin Compounds Capable of Conjugation to Ligands," patent Mỹ số 7,498,298, các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ viết tắt "MMAE" được dùng để chỉ monomethyl auristatin E. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ viết tắt "MMAF" được dùng để chỉ dovalin-valin-dolaisoleuin-dolaproin-phenylalanin.

Thông thường, các gốc dược chất dựa trên peptit có thể được tạo ra bằng cách tạo ra liên kết peptit giữa hai hoặc nhiều axit amin và/hoặc đoạn peptit. Các liên kết peptit này có thể được tạo ra, ví dụ, theo phương pháp tổng hợp pha lỏng (xem tài liệu E. Schroder and K. Lubke, "The Peptides," volume 1, pp 76-136, 1965, Academic Press) mà được biết rõ trong lĩnh vực hóa học peptit. Các gốc dược chất auristatin/dolastatin có thể được tạo ra theo các phương pháp nêu trong: patent Mỹ số 5,635,483; patent Mỹ số 5,780,588; Pettit et al. (1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465; Pettit et al. (1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277; Pettit, G. R., et al. Synthesis, 1996, 719-725; and Pettit et al. (1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 15:859-863. Cũng xem tài liệu Doronina (2003) Nat Biotechnol 21(7):778-784; "Monomethylvalin Compounds Capable of Conjugation to Ligands," U.S. Patent No. 7,498,298, nộp ngày 5/11/2004, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn (mô tả, ví dụ, các chất liên kết và phương pháp điều chế các hợp chất monomethylvalin như MMAE và MMAF được tiếp hợp với chất liên kết). Các hợp chất hữu cơ có hoạt tính sinh học mà hoạt động như chất gây độc tế bào, cụ thể là pentapeptit, được mô tả trong patent Mỹ số 6,884,869; 7,498,298; 7,098,308; 7,256,257; và 7,423,116. Các kháng thể đơn dòng được liên kết với MMAE và MMAF cũng như là các dẫn xuất khác của auristatin và các phương pháp bào chế chúng được mô tả trong patent Mỹ số 7,964,566.

Ví dụ về auristatin bao gồm MMAE và MMAF, các cấu trúc của chúng được thể hiện dưới đây:



MMAE



Maytansin và maytansinoit

Maytansinoit là các chất ức chế quá trình gián phân mà hoạt động bằng cách ức chế sự polyme hóa tubulin. Maytansin lần đầu tiên được phân lập từ shrub *Maytenus serrata* đông châu Phi (patent Mỹ số 3,896,111). Sau đó, đã phát hiện thấy rằng các vi sinh vật nhất định cũng tổng hợp maytansinoit, như maytansinol và các este C-3 maytansinol (patent Mỹ số 4,151,042). Các dược chất maytansinoit gây độc tế bào mạnh có thể được điều chế từ các tiền ansamitoxin được tạo ra bằng cách lên men các vi sinh vật như *Actinosynnema*. Các phương pháp phân lập ansamitoxin được mô tả trong patent Mỹ số 6,573,074. Maytansinol tổng hợp và dẫn xuất và các chất tương tự của nó được mô tả, ví dụ trong patent Mỹ số 4,137,230; 4,248,870; 4,256,746; 4,260,608; 4,265,814; 4,294,757; 4,307,016; 4,308,268; 4,308,269; 4,309,428; 4,313,946; 4,315,929; 4,317,821; 4,322,348; 4,331,598; 4,361,650; 4,364,866; 4,424,219; 4,450,254; 4,362,663; và 4,371,533.

Các thể tiếp hợp kháng thể-maytansinoit được điều chế bằng cách liên kết hóa học kháng thể với phân tử maytansinoit mà không làm giảm đáng kể hoạt tính sinh học của kháng thể hoặc phân tử maytansinoit. Ví dụ, xem tài liệu patent Mỹ số 5,208,020. Trung bình 3-4 phân tử maytansinoit được tiếp hợp mỗi phân tử kháng thể được thể hiện là có hiệu quả trong việc tăng cường tính gây độc tế bào của các tế bào đích mà không làm ảnh hưởng tiêu cực đến chức năng hoặc độ hòa tan của kháng thể, mặc dù ngay cả khi một phân tử độc tố/kháng thể được hi vọng là làm tăng tính gây độc tế bào so với việc sử dụng kháng thể trần. Maytansinoit là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được tổng hợp bằng các kỹ thuật đã biết hoặc được phân lập từ các nguồn tự nhiên. Các maytansinoit thích hợp được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ số 5,208,020 và trong

các patent khác và các công bố không patent được đề cập trên đây. Maytansinoit là maytansinol và các chất tương tự maytansinol được cải biến ở vòng thơm hoặc ở các vị trí khác của phân tử maytansinol, như các este maytansinol khác. Các phương pháp điều chế matansinoit để liên kết với các kháng thể được mô tả trong patent Mỹ số 6,570,024 và 6,884,874.

Calicheamixin

Họ calicheamixin của các kháng sinh có khả năng tổng hợp ADN mạch kép bị phá vỡ ở nồng độ dưới picomol. Để điều chế các thể tiếp hợp của họ calicheamixin, xem patent Mỹ số 5,712,374, 5,714,586, 5,739,116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001, 5,877,296 (tất cả đều của công ty Cyanamid Mỹ). Các chất tương tự về cấu trúc của calicheamixin mà có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gamma.1I, alpha.2I, alpha.3I, N-axetyl-gamma.1I, PSAG và theta.1I (Hinman et al., Cancer Research 53:3336-3342 (1993), Lode et al., Cancer Research 58:2925-2928 (1998) và các patent Mỹ nêu trên của Cyanamid Mỹ). Dược chất chống khối u khác mà kháng thể có thể được tiếp hợp là QFA mà là chất kháng folat. Cả calicheamixin và QFA đều có các vị trí tác động nội bào và không dễ dàng xuyên qua màng huyết tương. Do đó, sự hấp thu vào tế bào của các chất này thông qua sự bắt giữ qua trung gian kháng thể làm tăng mạnh các tác dụng gây độc tế bào của chúng.

Chất gây độc tế bào khác

Các chất chống khối u khác mà có thể được tiếp hợp với các kháng thể bao gồm BCNU, streptozoxin, vincristin và 5-fluoraxil, nói chung họ các chất này được biết đến là phức hợp LL-E33288 được mô tả trong các patent Mỹ số 5,053,394, 5,770,710, cũng như là esperamixin (patent Mỹ số 5,877,296).

Các độc tố có hoạt tính enzym và các đoạn của chúng mà có thể được sử dụng bao gồm chuỗi A của bạch hầu, các đoạn có hoạt tính không gắn kết của độc tố bạch hầu, chuỗi A ngoại độc tố (từ *Pseudomonas aeruginosa*), chuỗi A rixin, chuỗi A abrin, chuỗi A modecxin, alpha-sarxin, protein Aleurites fordii, protein dianthin, protein Phytolaca americana (PAPI, PAPII, và PAP-S), chất ức

chế momordica charantia, curxin, crocin, chất ức chế saponaria officinalis, gelonin, mitogelin, restrictoxin, phenomyxin, enomyxin và tricothexen. Ví dụ, xem WO 93/21232 được công bố ngày 28/10/1993.

Sáng chế còn đề xuất thể tiếp hợp miễn dịch được tạo thành giữa kháng thể và hợp chất có hoạt tính phân giải nhân tế bào (ví dụ, ribonucleaza hoặc ADN endonucleaza như deoxyribonucleaza; DNaza).

Để phá hủy chọn lọc khối u, kháng thể có thể chứa nguyên tử có hoạt tính phóng xạ mạnh. Nhiều đồng vị có hoạt tính phóng xạ là sẵn có để tổng hợp các kháng thể được tiếp hợp phóng xạ. Ví dụ bao gồm At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 và các đồng vị có hoạt tính phóng xạ của Lu. Nếu thể tiếp hợp được sử dụng để phát hiện, thì thể tiếp hợp này có thể chứa nguyên tử có hoạt tính phóng xạ để nghiên cứu xạ hình, ví dụ tc99m hoặc I123, hoặc đánh dấu quay vòng đối với chụp ảnh cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance-NMR) (cũng được biết đến là chụp cộng hưởng từ, mri), như iot-123, iot-131, indi-111, flo-19, cacbon-13, nitơ-15, oxy-17, gadolini, mangan hoặc sắt.

Các chất đánh dấu phóng xạ hoặc các chất đánh dấu khác có thể được kết hợp vào thể tiếp hợp theo các cách đã biết. Ví dụ, peptit có thể được tổng hợp sinh học hoặc có thể được tổng hợp bằng cách tổng hợp hóa học axit amin sử dụng các tiền axit amin thích hợp có liên quan, ví dụ, flo-19 thay vì hydro. Các chất đánh dấu như tc99m hoặc I123, Re186, Re188 và In111 có thể được gắn vào thông qua gốc xystein trên peptit. Ytri-90 có thể được gắn vào thông qua gốc lysin. Phương pháp IODOGEN (Fraker et al. (1978) Biochem. Biophys. Res. Commun. 80: 49-57) có thể được sử dụng để kết hợp iot-123. "Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy" (Chatal, CRC Press 1989) mô tả chi tiết các phương pháp khác.

Điều chế ADC

Trong các thể tiếp hợp được chất kháng thể, kháng thể có thể được tiếp hợp trực tiếp với chất gây độc tế bào hoặc thông qua chất liên kết. Các chất liên

kết thích hợp bao gồm, ví dụ, chất liên kết phân cắt được và chất liên kết không phân cắt được. Chất liên kết phân cắt được thường nhạy cảm với sự phân cắt trong các điều kiện nội bào. Các chất liên kết phân cắt được thích hợp bao gồm, ví dụ, chất liên kết peptit phân cắt được bằng proteaza nội bào, như proteaza lysosom hoặc proteaza endosom. Theo các phương án được lấy làm ví dụ, chất liên kết có thể là chất liên kết dipeptit, như chất liên kết valin-citrulin (val-cit) hoặc chất liên kết phenylalanin-lysin (phe-lys). Các chất liên kết thích hợp khác bao gồm các chất liên kết thủy phân được ở pH nhỏ hơn 5,5, như chất liên kết hydrazon. Các chất liên kết phân cắt được thích hợp khác bao gồm các chất liên kết disulfua.

Bristol-Myers Squibb mô tả các thể tiếp hợp được chất chống khối u phân cắt được bằng enzym lysosom cụ thể. Ví dụ, xem patent Mỹ số 6,214,345. Seattle Genetics đã công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2003/0096743 và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2003/0130189, mô tả p-aminobenzylete trong các chất phân phối được chất. Các chất liên kết được mô tả trong các đơn này bị giới hạn ở các chế phẩm aminobenzyl etc.

Các thể tiếp hợp giữa protein gắn kết kháng nguyên và chất gây độc tế bào có thể được tạo thành bằng cách sử dụng nhiều chất liên kết protein hai chức năng như N-succinimidyl-3-(2-pyridyldithio)propionat (SPDP), succinimidyl-4-(N-maleimidometyl) xyclohexan-1-carboxylat (SMCC), iminothiolan (IT), các dẫn xuất hai chức năng của imidoeste (như dimetyl adipimidat HCl), các este có hoạt tính (như disuccinimidyl suberat), aldehyt (như glutaraldehyt), các hợp chất bis-azido (như bis(p-azidobenzoyl) hexandiamin), các dẫn xuất bis-diazoni (như bis-(p-diazonibenzoyl)-etylendiamin), diisoxyanat (như toluen 2,6-diisoxyanat), và các hợp chất bis-flo có hoạt tính (như 1,5-diflo-2,4-dinitrobenzen).

Ngoài ra, chất liên kết có thể chứa một hoặc nhiều thành phần liên kết. Các thành phần liên kết được lấy làm ví dụ bao gồm 6-maleimidocaproyl ("MC"), maleimidopropanoyl ("MP"), valin-xitrulin ("val-cit"), alanin-phenylalanin ("ala-phe"), p-aminobenzylloxycarbonyl ("PAB"), N-Succinimidyl

4-(2-pyridylthio)pentanoat ("SPP"), N-Succinimidyl 4-(N-maleimidomethyl)xyclohexan-1 carboxylat ("SMCC"), và N-Succinimidyl 4-(N-iodo-axetyl)aminobenzoat ("SIAB"). Các thành phần liên kết khác là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và một vài thành phần liên kết được mô tả ở đây. Cũng xem tài liệu "Monomethylvalin Compounds Capable of Conjugation to Ligands," patent Mỹ số US7,498,298, nộp ngày 5/11/2004, các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các chất liên kết cũng có thể chứa axit amin và/hoặc dạng tương tự axit amin. Các thành phần của chất liên kết axit amin bao gồm dipeptit, tripeptit, tetrapeptit hoặc pentapeptit. Các dipeptit được lấy làm ví dụ bao gồm: valin-xitrulin (vc hoặc val-cit), alanin-phenylalanin (af hoặc ala-phe). Các tripeptit được lấy làm ví dụ bao gồm: glyxin-valin-xitrulin (gly-val-cit) và glyxin-glyxin-glyxin (gly-gly-gly). Các gốc axit amin mà chứa thành phần chất liên kết axit amin bao gồm các gốc có nguồn gốc trong tự nhiên, cũng như là các axit amin phụ và các dạng tương tự axit amin không có nguồn gốc trong tự nhiên, như xitrulin. Các thành phần của chất liên kết axit amin có thể được thiết kế và được làm tối ưu về tính chọn lọc để phân cắt bằng enzym nhờ enzym cụ thể, ví dụ, proteaza có liên quan đến khối u, cathepsin B, C và D, hoặc plasmin proteaza.

Các protein gắn kết kháng nguyên và các kháng thể có thể được tạo ra nhờ phản ứng tiếp hợp với các chất phản ứng liên kết. Các nhóm ái nhân trên kháng thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: (i) các nhóm amin ở đầu N, (ii) các nhóm amin mạch bên, ví dụ, lysin, (iii) các nhóm thiol mạch bên, ví dụ, xyein, và (iv) các nhóm amino hoặc hydroxyl của đường, trong đó kháng thể được glycosyl hóa. Các nhóm amin, thiol, và hydroxyl là ái nhân và có khả năng phản ứng để tạo thành các liên kết cộng hóa trị với các nhóm ái điện tử trên các gốc liên kết và chất liên kết bao gồm: (i) các este phản ứng như este NHS, este HOBt, haloformat, và halogenua axit; (ii) các halogenua alkyl và benzyl như haloaxetamit; (iii) các nhóm aldehyt, keton, carboxyl, và maleimit. Các kháng thể nhất định có các liên kết disulfua liên kết dễ khử, tức là các cầu nối xyein.

Các kháng thể có thể được tạo ra nhờ phản ứng tiếp hợp với các chất liên kết bằng cách xử lý với chất khử như DTT (dithiothreitol). Mỗi cầu nối xystein sẽ tạo thành hai ái nhân thiol phản ứng theo lý thuyết. Các nhóm ái nhân khác có thể được đưa vào kháng thể thông qua phản ứng giữa lysin và 2-iminothiolan (chất phản ứng Traut) dẫn đến chuyển hóa amin thành thiol. Các nhóm thiol phản ứng có thể được đưa vào kháng thể (hoặc đoạn của nó) bằng cách đưa một, hai, ba, bốn, hoặc nhiều hơn bốn gốc xystein (ví dụ, tạo ra các kháng thể đột biến chứa một hoặc nhiều gốc axit amin xystein không nguyên thể).

Các protein gắn kết kháng nguyên và các kháng thể cũng có thể được cải biến để đưa các gốc ái điện tử vào, mà có thể phản ứng với các phân tử thể ái nhân trên chất phản ứng liên kết hoặc được chất. Đường của các kháng thể đã glycosyl hóa có thể được oxy hóa, ví dụ bằng các chất phản ứng oxy hóa periodat, để tạo thành các nhóm aldehyt hoặc keton mà có thể phản ứng với nhóm amin của các chất phản ứng liên kết hoặc các gốc được chất. Các nhóm bazơ imin Schiff thu được có thể tạo liên kết ổn định, hoặc có thể được khử, ví dụ bằng các chất phản ứng bohđrua để tạo thành các liên kết amin ổn định. Theo một phương án, phản ứng của phần cacbohyđrat của kháng thể đã glycosyl hóa với glactoxazidaza hoặc natri meta-periodat có thể thu được các nhóm cacbonyl (aldehyt và keton) trong protein mà có thể phản ứng với các nhóm thích hợp trên được chất (Hermanson, Bioconjugate Techniques). Theo một phương án khác, protein chứa serin ở đầu N hoặc các gốc threonin có thể phản ứng với natri meta-periodat, dẫn đến tạo thành aldehyt thay vì axit amin đầu tiên (Geoghegan & Stroh, (1992) Bioconjugate Chem. 3:138-146; U.S. Pat. No. 5,362,852). Aldehyt này có thể phản ứng với gốc được chất hoặc nhóm ái nhân liên kết.

Các nhóm ái nhân trên gốc được chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các nhóm amin, thiol, hydroxyl, hydrazit, oxim, hydrazin, thiosemicarbazon, hydrazin carboxylat, và arylhydrazit có khả năng phản ứng để tạo thành liên kết cộng hóa trị với các nhóm ái điện tử trên các gốc liên kết và các chất phản ứng

liên kết bao gồm: (i) các este có hoạt tính như este NHS, este HOBt, haloformat, và halogenua axit; (ii) các halogenua alkyl và benzyl như haloaxetamid; (iii) các nhóm aldehyt, keton, carboxyl, và maleimit.

Theo một số phương án, chất liên kết này có thể phân cắt được bằng chất phân cắt mà có mặt trong môi trường nội bào (ví dụ, trong lysosom hoặc endosom hoặc các hóc). Chất liên kết có thể là, ví dụ chất liên kết peptidyl mà được phân cắt bởi enzym peptidaza hoặc proteaza nội bào, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, proteaza lysosom hoặc endosom. Thông thường là, chất liên kết peptidyl có chiều dài gồm ít nhất hai axit amin hoặc có chiều dài gồm ít nhất ba axit amin. Các chất phân cắt có thể bao gồm cathepsin B và D và plasmin, tất cả các chất phân cắt này được biết đến là thủy phân các dẫn xuất được chất dipeptit dẫn đến giải phóng hoạt chất trong tế bào đích (xem tài liệu, Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123). Các chất liên kết peptidyl có thể được phân cắt bởi enzym mà có mặt trong tế bào. Ví dụ, chất liên kết peptidyl mà có thể được phân cắt bởi proteaza cathepsin-B phụ thuộc thiol, mà được biểu hiện nhiều trong mô ung thư, có thể được sử dụng (ví dụ, chất liên kết Phe-Leu hoặc Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID NO:50)). Các chất liên kết khác được mô tả, ví dụ trong patent Mỹ số 6,214,345. Theo các phương án cụ thể, chất liên kết peptidyl có thể được phân cắt bằng proteaza nội bào là chất liên kết Val-Cit hoặc chất liên kết Phe-Lys (ví dụ, xem tài liệu patent Mỹ số 6,214,345, mô tả sự tổng hợp doxorubixin bằng chất liên kết val-cit). Một ưu điểm của việc sử dụng sự giải phóng chất điều trị nhờ phân giải protein nội bào là chất này thường được giảm độc khi được tiếp hợp và độ ổn định của thể tiếp hợp trong huyết thanh thường cao hơn.

Theo các phương án khác, chất liên kết phân cắt được là nhạy với pH, tức là nhạy với sự thủy phân ở các trị số pH nhất định. Thông thường là, chất liên kết nhạy với pH có thể bị thủy phân trong các điều kiện axit. Ví dụ, chất liên kết không bền trong môi trường axit mà dễ bị thủy phân trong lysosom (ví dụ, hydrazon, semicarbazon, thiosemicarbazon, cis-aconitic amit, orthoeste, axetal,

ketal, hoặc dạng tương tự) có thể được sử dụng. (Ví dụ, xem patent Mỹ số 5,122,368; 5,824,805; 5,622,929; Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123; Neville et al., 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661.) Các chất liên kết này tương đối ổn định trong điều kiện pH trung tính, như các điều kiện pH trong máu, nhưng không ổn định ở dưới pH = 5,5 hoặc 5,0, pH xấp xỉ của lysosom. Theo các phương án nhất định, chất liên kết dễ bị thủy phân là chất liên kết thioete (như, ví dụ thioete được gắn vào chất điều trị thông qua liên kết axylhydrazon (ví dụ, xem patent Mỹ số 5,622,929)).

Theo các phương án khác, chất liên kết này dễ bị phân cắt trong các điều kiện khử (ví dụ, chất liên kết disulfua). Nhiều chất liên kết disulfua là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm, ví dụ, các chất liên kết mà có thể được tạo thành nhờ SATA (N-succinimidyl-5-axetylthioaxetat), SPDP (N-succinimidyl-3-(2-pyridyldithio)propionat), SPDB (N-succinimidyl-3-(2-pyridyldithio)butyrat) và SMPT (N-succinimidyl-oxycarbonyl-alpha-metyl-alpha-(2-pyridyldithio)toluen)-, SPDB và SMPT (ví dụ, xem tài liệu, Thorpe et al., 1987, Cancer Res. 47:5924-5931; Wawrzynczak et al., In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimager and Therapy of Cancer (C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987. Cũng xem patent Mỹ số 4,880,935.)

Theo các phương án cụ thể khác, chất liên kết này là chất liên kết malonat (Johnson et al., 1995, Anticancer Res. 15:1387-93), chất liên kết maleimidobenzoyl (Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304), hoặc chất tương tự 3'-N-amit (Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1305-12).

Thông thường, chất liên kết hầu như không nhạy với môi trường ngoại bào. Như được sử dụng ở đây, cụm từ "hầu như không nhạy với môi trường ngoại bào," trong phạm vi chất liên kết, có nghĩa là không quá 20%, thông thường là không quá 15%, thông thường hơn nữa là không quá 10%, và thậm chí thông thường hơn nữa là không quá 5%, không quá 3%, hoặc không quá 1% chất liên kết, trong mẫu chứa ADC hoặc dẫn xuất ADC, bị phân cắt khi ADC

hoặc dẫn xuất ADC có mặt trong môi trường ngoại bào (ví dụ, trong huyết tương). Đầu tiên, chất liên kết hầu như không nhạy với môi trường ngoại bào có thể được xác định, ví dụ bằng cách ủ độc lập với huyết tương cả (a) ADC hoặc dẫn xuất ADC ("mẫu ADC") và (b) lượng tương đương mol kháng thể không được tiếp hợp hoặc chất điều trị ("mẫu đối chứng") trong một khoảng thời gian tiền định (ví dụ, 2, 4, 8, 16, hoặc 24 giờ) và sau đó so sánh lượng kháng thể không được tiếp hợp hoặc chất điều trị có mặt trong mẫu ADC với lượng có mặt trong mẫu đối chứng, như đo được ví dụ bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao.

Theo các phương án loại trừ không tương hỗ, chất liên kết thúc đẩy sự nhập nội tế bào. Theo các phương án nhất định, chất liên kết thúc đẩy sự nhập nội tế bào nếu không được tiếp hợp với chất điều trị (tức là, trong trường hợp chất liên kết-gốc chất điều trị của ADC hoặc dẫn xuất ADC như được mô tả ở đây). Theo các phương án khác, chất liên kết thúc đẩy sự nhập nội tế bào nếu được tiếp hợp với cả chất điều trị và protein gắn kết kháng nguyên hoặc kháng thể hoặc dẫn xuất của nó (tức là, trong trường hợp ADC hoặc dẫn xuất ADC như được mô tả ở đây).

Nhiều chất liên kết mà có thể được sử dụng với các chế phẩm và phương pháp theo sáng chế được mô tả trong WO 2004010957 "Drug Conjugates and Their Use for Treating Cancer, An Autoimmune Disease or an Infectious Disease" nộp ngày 31 tháng 7 năm 2003, và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 60/400,403, tiêu đề "Drug Conjugates and their use for treating cancer, an autoimmune disease or an infectious disease", nộp ngày 31/07/2002 (tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo cách khác, protein dung hợp bao gồm protein gắn kết kháng nguyên và chất gây độc tế bào có thể được tạo ra, ví dụ, bằng các kỹ thuật tái tổ hợp hoặc tổng hợp peptit. Chiều dài của ADN có thể chứa các vùng tương ứng mã hóa hai phần thể tiếp hợp liên kề với nhau hoặc được cách nhau bởi vùng mã hóa peptit liên kết mà không phá hủy các đặc tính mong muốn của thể tiếp hợp.

Theo một phương án khác, kháng thể có thể được tiếp hợp với “thụ thể” (như streptavidin) để nhằm trước vào khối u, trong đó thể tiếp hợp kháng thể-thụ thể được sử dụng cho bệnh nhân, sau đó loại bỏ thể tiếp hợp không được gắn kết khỏi hệ tuần hoàn bằng cách sử dụng chất làm sạch và sau đó sử dụng “phôi tử” (ví dụ, avidin) mà được tiếp hợp với chất gây độc tế bào (ví dụ, nucleotit phóng xạ).

Thuật ngữ “kháng thể không phải của người hoặc đoạn kháng thể của nó” như được sử dụng ở đây có nghĩa là được dùng để chỉ các kháng thể hoặc các đoạn của chúng mà có nguồn gốc từ loài bất kỳ chứ không phải từ người, trong đó kể cả các kháng thể thể khảm.

Thuật ngữ “kháng thể cho” được dùng để chỉ kháng thể (đơn dòng, và/hoặc tái tổ hợp) mà góp các trình tự axit amin của vùng biến đổi, CDR, hoặc các đoạn có chức năng khác hoặc các dạng tương tự của chúng vào đối tác globulin miễn dịch thứ nhất, để tạo ra vùng mã hóa globulin miễn dịch thay đổi và kháng thể thay đổi được biểu hiện thu được có tính đặc hiệu kháng nguyên và hoạt tính trung hòa của kháng thể cho.

Thuật ngữ “kháng thể nhận” được dùng để chỉ kháng thể (đơn dòng và/hoặc tái tổ hợp) khác loài với kháng thể cho, mà góp tất cả (hoặc một phần bất kỳ, chứ không phải tất cả) các trình tự axit amin mã hóa các vùng khung chuỗi nặng và /hoặc chuỗi nhẹ của nó và/hoặc các vùng cố định của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi của nó vào đối tác globulin miễn dịch thứ nhất. Kháng thể người là kháng thể nhận.

Thuật ngữ “trình tự nhận của người” như được sử dụng ở đây có nghĩa là được dùng để chỉ khung của kháng thể hoặc đoạn kháng thể của nó chứa trình tự axit amin của khung VH hoặc VL thu được từ kháng thể người hoặc đoạn kháng thể của nó hoặc khung trình tự liên ứng của người mà CDR từ loài không phải người có thể được kết hợp vào.

Thuật ngữ “kết hợp” CDR hoặc vùng siêu biến như được sử dụng ở đây có nghĩa là CDR không phải người được đặt vào khung nhận của người. Cần

hiểu rằng việc kết hợp này có thể đạt được bằng nhiều cách, ví dụ, axit nucleic mã hóa trình tự axit amin mong muốn có thể được tạo ra bằng cách gây đột biến axit nucleic mã hóa trình tự vùng biến đổi không phải của người sao cho các gốc trong khung của nó được thay đổi thành các gốc trong khung nhận của người, hoặc bằng cách gây đột biến axit nucleic mã hóa trình tự vùng biến đổi của người sao cho CDR được thay đổi thành các gốc không phải của người, hoặc bằng cách tổng hợp axit nucleic mã hóa trình tự mong muốn. Theo một phương án, trình tự cuối cùng được tạo ra in silico.

Sáng chế được mô tả dựa vào ví dụ. Yêu cầu bảo hộ đi kèm có thể khái quát một trong số nhiều ví dụ dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tạo ra và chọn lọc kháng thể đơn dòng

1.1 Các phương pháp gây miễn dịch

mAb gốc của chuột CA8 kháng BCMA của người được thu từ các tế bào lai thu được từ chuột được gây miễn dịch bằng BCMA của người có chiều dài đầy đủ. Chuột BALB/c được gây miễn dịch qua đường trong màng bụng bằng 25µg protein tái tổ hợp (rBCMA) cùng với CFA. Chuột được gây miễn dịch nhắc lại ba lần ở các thời điểm cách nhau một tháng bằng 25µg protein rBCMA có chiều dài đầy đủ + 10µg monophosphoryl lipid A-nhũ tương ổn định (MPL-SE) (Corixa Corporation, Seattle, WA) và sử dụng một liều nhắc lại trước dung hợp là 30µg protein rBCMA qua đường tĩnh mạch 3 ngày trước khi dung hợp. Các tế bào lai được tạo ra và được tách dòng bằng cách sử dụng kit tách dòng tế bào lai ClonaCell-HY (StemCell Technologies, Vancouver, BC) hoặc bằng phương pháp thông thường. Trong phương pháp thông thường, các tế bào B từ lách của chuột đã gây miễn dịch được dung hợp với các tế bào u tủy Sp2/0 khi có mặt PEG (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Sau khi thu hồi qua đêm, các tế bào đã dung hợp được cấy ở mức pha loãng giới hạn trong đĩa có 96 lỗ và được chọn lọc nhờ hypoxanthin-aminopterin-thymidin. Dịch nuôi cấy tế bào lai

được xét nghiệm sự có mặt kháng thể kháng BCMA bằng ELISA và kỹ thuật đếm tế bào theo dòng.

mAb gốc của chuột S307118G03 kháng BCMA của người được thu từ các tế bào lai thu được từ chuột SJL được gây miễn dịch bằng thể khảm BCMA/TNFRSF17-Fc của người tái tổ hợp (R&D 193-Fc) bằng cách sử dụng phương pháp RIMMS (Rapid immunisation multiple site). Vào ngày 0, 5 μ g protein mỗi chuột được nhũ hóa trong tá dược AS02a ở hai vị trí đằng sau (qua hông và qua vai) và kê dưới các hạch lympho chính ở bốn vị trí đằng trước. Vào ngày thứ 6 và ngày thứ 11, 2,5 μ g protein mỗi chuột trong tá dược RIBI được tiêm kê dưới các hạch lympho chính ở bốn vị trí đằng trước. Vào ngày 14, chuột bị giết. Các hạch lympho và lách được lấy ra, phá vỡ và sự dung hợp tế bào soma được cảm ứng PEG1500 được thực hiện với các tế bào u tủy của chuột X63 AG8 653.GFP.Bcl-2.11 với tỷ lệ 3:1 (BioCat 112754; R17209/58). Thể dung hợp này được nhân rộng trong 10 đĩa có 96 lỗ và được sàng lọc trực tiếp từ các đĩa này.

mAb gốc của chuột S336105A07 kháng BCMA của người được thu từ các tế bào lai thu được từ các lần gây miễn dịch giống nhau. Các hạch lympho và lách được lấy ra vào ngày 14, được phá vỡ, và tiến hành dung hợp bằng điện Cytopulse với các tế bào u tủy của chuột X63 AG8 653.GFP.Bcl-2.11 theo tỷ lệ 1:1 (BioCat 112754; R17209/58). Thể dung hợp này được nhân rộng trong tất cả các khay chứa môi trường bán rắn trước khi chọn lọc vào 10 đĩa có 96 lỗ và được sàng lọc trực tiếp từ các đĩa này 5 ngày sau đó.

Các mAb gốc của chuột S332121F02 và S332126E04 kháng BCMA của người được thu từ các tế bào thu được từ chuột SJL được gây miễn dịch bằng thể dung hợp Fc tái tổ hợp của vùng ngoại bào của BCMA của người (4-53)BCMA bằng cách sử dụng phương pháp RIMMS (gây miễn dịch nhanh). Vào ngày 0, 5 μ g protein mỗi chuột được nhũ hóa trong tá dược AS02a ở hai vị trí đằng sau (qua hông và qua vai) và kê dưới các hạch lympho chính ở bốn vị trí đằng trước. Vào ngày 6, 5 μ g protein BCMA của khỉ cynomolgus-Fc tái tổ hợp

mỗi chuột trong tá được RIBI được tiêm kê dưới các hạch lympho chính ở bốn vị trí đăng trước. Vào ngày 11, 2,5ug BCMA của người-Fc tái tổ hợp và 2,5ug BCMA của khỉ cynomolgus-Fc tái tổ hợp mỗi chuột trong tá được RIBI được tiêm kê dưới hạch lympho chính ở bốn vị trí đăng trước. Vào ngày 14, chuột bị giết và các tế bào được xử lý như đối với S307118G03.

mAb gốc của chuột S322110D07 kháng BCMA của người được thu từ các tế bào lai có nguồn gốc từ chuột SJL được gây miễn dịch bằng thể dung hợp Fc tái tổ hợp của vùng ngoại bào của BCMA (4-53) tạo phức với April người tái tổ hợp (R&D 5860-AP/CF) được trộn trước ở tỷ lệ mol 1:1. Chuột được gây miễn dịch trong màng bụng bằng 5ug April/phức hợp BCMA của khỉ cynomolgus-Fc trong PBS, được tạo huyền phù trong tá được RIBI, liều 100ul mỗi chuột và được nhắc lại 3 lần vào các thời điểm cách nhau 3-4 tuần bằng phức hợp April/BCMA của khỉ cynomolgus-Fc với lượng 2,5ug trong PBS, được tạo huyền phù trong tá được RIBI, liều 100ul mỗi chuột được tiêm qua đường trong màng bụng và liều nhắc lại trước khi dung hợp chất kháng nguyên này 1 ngày trước khi dung hợp và được xử lý như đối với S307118G03.

Các mAb gốc của chuột S335115G01 và S335122F05 kháng BCMA của người được thu từ các tế bào lai thu được từ chuột SJL đã gây miễn dịch bằng hỗn hợp của thể dung hợp Fc tái tổ hợp của vùng ngoại bào của BCMA của người (4-53) và thể dung hợp Fc tái tổ hợp của vùng ngoại bào của BCMA của khỉ cynomolgus (4-52) bằng cách sử dụng phương pháp RIMMS (Rapid immunisation multiple site). Vào ngày 0, 2,5ug mỗi protein mỗi chuột được nhũ hóa trong tá được AS02a và được tiêm ở hai vị trí đăng sau (qua hông và qua vai) và kê dưới các hạch lympho chính ở bốn vị trí đăng trước. Vào ngày 6 và ngày 11, 2,5ug mỗi protein mỗi chuột trong tá được RIBI được tiêm kê dưới các hạch lympho chính ở bốn vị trí đăng trước. Vào ngày 14, các con chuột bị giết. Các hạch lympho và lách được lấy ra, phá vỡ và dung hợp bằng điện Cytopulse được tiến hành với các tế bào u tủy của chuột X63 AG8 653.GFP.Bcl-2.11 bằng cách sử dụng tỷ lệ 1:1 (BioCat 112754; R17209/58). Thể dung hợp được nhân

rộng trong tất cả các khay chứa môi trường bán rắn trước khi đưa vào 32 đĩa có 96 lỗ và sàng lọc trực tiếp từ các đĩa này 5 ngày sau đó.

Ví dụ 2: Làm tương thích với người

2.1 Tách dòng các vùng biến đổi trong tế bào lai CA8

ARN tổng được chiết từ các tế bào lai CA8, sau đó trình tự ADN hỗ trợ của vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được tạo ra bằng cách phiên mã ngược và phản ứng chuỗi polymeraza (RT-PCR). Đoạn môi xuôi cho RT-PCR là một hỗn hợp các đoạn môi thoái hóa đặc hiệu cho các trình tự gen dẫn đầu của globulin miễn dịch của chuột và đoạn môi ngược đặc hiệu với các vùng cố định của kháng thể. Các đoạn môi ngược đặc hiệu với IgG1, IgG2a và IgG2b được dùng trong trường hợp này dù isotyp là chưa được biết. Để tạo ra các đoạn môi, sắp xếp thẳng hàng nhiều trình tự ADN của các trình tự dẫn đầu của các gen V_H và V_k của chuột được tiến hành.

2.2 Tách dòng CA8 thể khảm

Các cấu trúc biểu hiện ADN mã hóa kháng thể khảm được điều chế *de novo* bằng cách tạo ra các oligonucleotit xen phủ chứa các vị trí giới hạn để tách dòng trong vector biểu hiện của động vật có vú cũng như là trình tự tín hiệu của người. Các vị trí giới hạn *HindIII* và *SpeI* được đưa vào để tạo khung vùng VH chứa trình tự tín hiệu để tách dòng trong vector biểu hiện của động vật có vú chứa vùng cố định $\gamma 1$ của người. Các vị trí giới hạn *HindIII* và *BsiWI* được đưa vào để tạo khung vùng VL chứa trình tự tín hiệu để tách dòng trong vector biểu hiện của động vật có vú chứa vùng cố định kappa của người.

2.3 Tách dòng các biến thể CA8 được làm tương thích với người

Các cấu trúc biểu hiện ADN mã hóa các biến thể kháng thể được làm tương thích với người được điều chế *de novo* bằng cách tạo ra các oligonucleotit xen phủ chứa các vị trí giới hạn để tách dòng trong vector biểu hiện của động vật có vú cũng như là trình tự tín hiệu của người. Các vị trí giới hạn *HindIII* và *SpeI* được đưa vào để tạo khung vùng VH chứa trình tự tín hiệu để tách dòng trong

vector biểu hiện của động vật có vú chứa vùng cố định $\gamma 1$ của người. Các vị trí giới hạn *HindIII* và *BsiWI* được đưa vào để tạo khung vùng VL chứa trình tự tín hiệu để tách dòng trong vector biểu hiện của động vật có vú chứa vùng cố định kappa của người.

2.4 Biểu hiện các kháng thể CA8 tái tổ hợp (bao gồm định lượng kháng thể)

Các plasmit biểu hiện mã hóa các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ tương ứng được đồng chuyển nhiễm nhanh vào các tế bào HEK 293 6E và được biểu hiện ở tỷ lệ nhỏ để tổng hợp kháng thể. Các kháng thể được định lượng bằng ELISA. Đĩa ELISA được phủ kháng IgG của người (Sigma I3382) ở nồng độ 1mg/ml và được phong bế bằng dung dịch phong bế (4% BSA trong dung dịch nước muối được đệm Tris). Các dịch nuôi cấy mô với tỷ lệ pha loãng khác nhau được bổ sung và đĩa được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Kháng thể chuẩn đã biết với các tỷ lệ pha loãng khác nhau cũng được bổ sung vào đĩa. Rửa đĩa trong TBST và sự gắn kết được phát hiện bằng cách bổ sung kháng thể kháng chuỗi nhẹ kappa của người được đánh dấu peroxidaza (Sigma A7164) ở tỷ lệ pha loãng bằng 1/1000 trong dung dịch phong bế. Ủ đĩa này trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi rửa trong TBST. Hiện màu đĩa này bằng cách bổ sung cơ chất OPD (Sigma P9187) và dừng hiện màu bằng cách bổ sung H_2SO_4 2M. Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 490nm và đường cong chuẩn được lập đồ thị bằng cách sử dụng số liệu của các tỷ lệ pha loãng chuẩn đã biết. Đường cong chuẩn được sử dụng để ước tính nồng độ của kháng thể trong dịch nuôi cấy mô. Các chế phẩm kháng thể với tỷ lệ lớn hơn được tinh chế bằng cách sử dụng protein A và đo nồng độ bằng cách sử dụng Nanodrop (Thermo Scientific).

Bảng 1. Thiết kế các biến thể được làm tương thích với người của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ biến đổi của CA8

VH được làm tương thích với người	Khuôn mẫu	Các đột biến ngược (Kabat#)
J0	Mảnh ghép thông thường của các CDR VH CA8 lên trên IGHV1_69 + minigen JH1	Không có
J1	J0	G27Y, S30T
J2	J1	A93T
J3	J2	A24G, K73T
J4	J3	M48I, V67A, I69L
J5	J3	N99D
J6	J0	N99D
J7	J1	N99D
J8	J2	N99D
J9	J4	N99D
M0	Mảnh ghép thẳng của các CDR VL CA8 trên IGKV1_39 + minigen JK2	Không
M1	M0	F71Y
M2	M1	M4L, K45E, L47V

2.5 Tổng hợp kháng thể được loại nhóm fucosyl

Để tạo ra các kháng thể được loại nhóm fucosyl, chuỗi nặng và chuỗi nhẹ tương ứng được đồng chuyển nhiễm vào tế bào CHO DG44 MS705 BioWa và được biểu hiện ở tỷ lệ để tổng hợp kháng thể. Nói tóm lại, 30 μ g ADN được tuyến tính hóa qua đêm với Not1, ADN được kết tủa bằng etanol và được hòa tan lại trong dung dịch đệm TE. Từ môi trường nuôi cấy, thu được các tế bào 2.4X10⁷ BioWa DG44 và rửa trong 14ml PBS-sucroza đã làm ấm. Các tế bào được quay và kết viên được tái huyền phù trong 1,6ml PBS-sucroza. Một nửa (0,8ml) lượng tế bào nêu trên, được tạo huyền phù trong PBS-sucroza, được bổ sung vào cuvet BioRad với 30 μ g ADN đã được tuyến tính hóa (trong 50 μ l dung dịch đệm TE). BioRad GenePulser được lập trình đến 380V với dung tích bằng 25 μ F và cuvet được tiến hành xung điện. 850 μ l tế bào đã xung điện thu được và ADN được bổ sung vào (80ml) môi trường SFM512 đã làm ấm (bao gồm đồ phenol, 2XHT (nucleosit), glutamax và phần bổ sung Gibco 4). Cuối cùng, 80ml huyền phù tế bào thu được được chuyển (150 μ l/lỗ) vào mỗi lỗ của một trong số

bồn đĩa có 96 lỗ. Sau 48 giờ, thay môi trường để không chứa nucleosit bằng cách loại bỏ gần 130µl môi trường có điều kiện và thay thế bằng 150µl môi trường chọn lọc mới là môi trường SFM512 (bao gồm đồ phenol và glutamax). Cứ 3-4 ngày, 130-150µl môi trường có điều kiện được loại bỏ và được thay thế bằng môi trường mới, chọn lọc. Các lỗ được kiểm soát sự thay đổi màu và được thử nghiệm nồng độ IgG như được bàn luận trên đây.

2.6 Các kháng thể khác – Tách dòng các vùng biến đổi trong tế bào lai

ARN tổng số được chiết từ các tế bào lai S307118G03, S332121F02, S332126E04, S322110D07, S336105A07, S335115G01 và S335122F05. Trình tự ADN bổ trợ của vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được tạo ra bằng cách phiên mã ngược và phản ứng chuỗi polymeraza (reverse transcription and polymerase chain reaction _ RT-PCR). Đoạn môi xuôi cho RT-PCR là một hỗn hợp gồm các đoạn môi thoái hóa đặc hiệu với các trình tự gen dẫn đầu của globulin miễn dịch của chuột và đoạn môi ngược là đặc hiệu đối với vùng cố định của kháng thể, trong trường hợp này isotyp là IgG2a. Các đoạn môi được thiết kế dựa trên phương pháp được mô tả bởi Jones và Bendig (Bio/Technology 9:88, 1991). RT-PCR được tiến hành đối với cả các trình tự vùng V để kiểm tra sau đó các trình tự vùng V chính xác. Số liệu trình tự ADN được thu thập đối với các sản phẩm vùng V được tạo ra bởi RT-PCR.

2.7 Các kháng thể khác – Tách dòng các thể khảm

Các cấu trúc biểu hiện ADN mã hóa các kháng thể khảm được tạo ra *de novo* bằng cách tách dòng PCR với lợi thế dung hợp (Clonotech) các sản phẩm PCR gen V trong các vector biểu hiện của động vật có vú. Phương pháp tách dòng này tạo điều kiện cho sự dung hợp các vùng biến đổi của chuột với các vùng cố định chuỗi L kappa và chuỗi H của IgG1 của người.

2.8 S307118G03 – Tách dòng các biến thể được làm tương thích với người

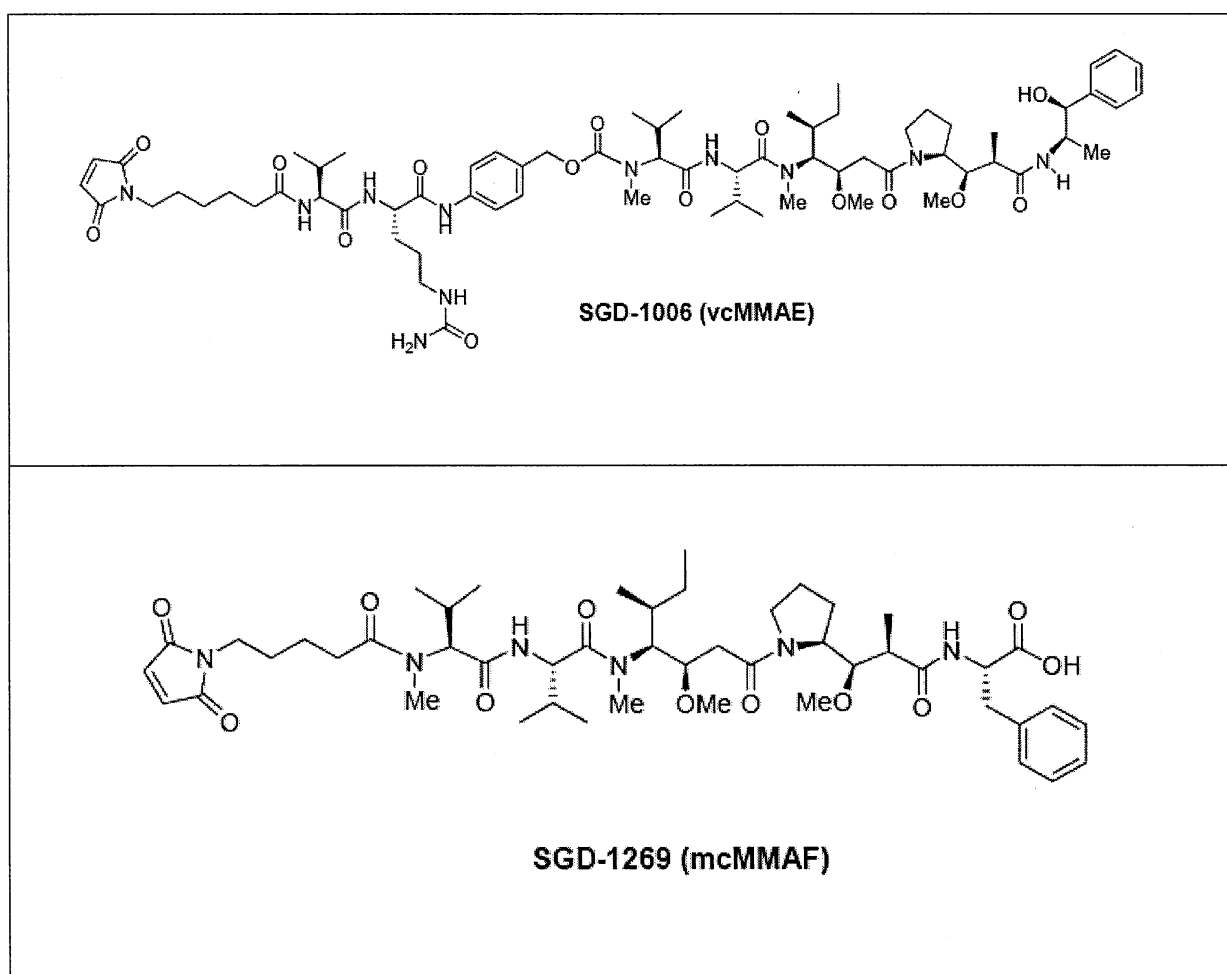
Tách dòng được thực hiện như nêu trong mục 2.3.

2.9 S307118G03 Biểu hiện các kháng thể tái tổ hợp

Các plasmit biểu hiện mã hóa các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ thích hợp (nêu trong bảng 8 dưới đây) được đồng chuyển nhiễm nhanh vào các tế bào HEK 293 6E và biểu hiện ở tỷ lệ nhỏ để tổng hợp kháng thể. Các kháng thể được tinh chế bằng cách sử dụng protein A từ các dịch nổi và được định lượng bằng cách sử dụng phổ quang kế Nanodrop.

Ví dụ 3: Tiếp hợp các kháng thể với vcMMAE và mcMMAF để tạo thành thể tiếp hợp dược chất kháng thể (antibody drug conjugate-ADC)

Bảng B: Cấu trúc hóa học của các chất liên kết-dược chất



Huyền phù nhựa Gammabind Plus Protein G Sepharose (GE Healthcare) (75ul) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa lọc có lỗ sâu (dung tích 2ml). Các kháng thể được tiếp hợp được chia nhóm theo loài và isotyp và lên đến 0,5mg mỗi kháng thể được chuyển vào mỗi lỗ của đĩa. Mỗi kháng thể được chuyển vào hai

lỗ riêng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tạo ra hai thể tiếp hợp, với các chất liên kết-được chất SGD-1006 và SGD-1269. Sau đó, đĩa lọc được lắc ở tốc độ 1200 vòng/phút trong 2 giờ ở nhiệt độ 5°C để gắn kết các kháng thể với nhựa này. Sau đó, đĩa lọc được ly tâm ở tốc độ 500x g trong 3 phút để đảm bảo kéo hoàn toàn tất cả các chất lỏng và nhựa xuống đáy mỗi lỗ.

Sau đó, các kháng thể đã gắn kết được khử bằng cách bổ sung 500ul TCEP 10mM trong KPO₄ 100mM, NaCl 150mM, pH=7, EDTA 1mM và lắc trong 30 phút ở nhiệt độ 22°C. Sau khi khử, đĩa này được ly tâm lại để loại bỏ dung dịch TCEP và sau đó rửa bằng PBS + EDTA 1mM, 1ml mỗi lỗ. Loại bỏ dung dịch rửa bằng cách ly tâm và lặp lại quá trình này ba lần với tổng cộng 4 lần rửa. Sau đó, các kháng thể đã gắn kết và khử được tiếp hợp bằng cách sử dụng hỗn hợp NEM và chất liên kết được chất được điều chế phù hợp với các phân đoạn mol nêu trong bảng 2.

Bảng 2

Kháng thể (loài/isotyp)	Các disulfua dễ khử	Phân đoạn mol SGD-1006	Phân đoạn mol SGD-1269
IgG1* của người	4	0,675	0,688
IgG1 của chuột	5	0,500	0,586
IgG2a của chuột	5	0,500	0,586
IgG2b của chuột	6	0,463	0,481

* cũng đối với các thể khảm IgG1 của chuột/của người

Các hỗn hợp riêng của NEM và chất liên kết được chất được điều chế cho mỗi loài/isotyp kháng thể bằng cách sử dụng các dung dịch gốc DMSO 10mM chứa SGD-1006, SGD-1269 (xem bảng B) và NEM. Khi được trộn ở tỷ lệ thích hợp thì tổng nồng độ maleimit vẫn là 10mM, và giá trị này được sử dụng để tính toán thể tích của dung dịch maleimit được bổ sung vào mỗi lỗ. Ví dụ, đối với IgG1 của chuột có 5 liên kết disulfua dễ khử (10 nhóm thiol có mặt nếu được khử) 0,5mg kháng thể có khối lượng 150kD là 3,33nmol tương ứng với 33,3nmol thiol. Do đó, lượng dư gấp 3 lần là 100nmol của tổng lượng maleimit hoặc 10μl của hỗn hợp chất liên kết được chất/NEM 10mM. Đối với

thể tiếp hợp SGD-1269, hỗn hợp này được điều chế với 5,86 μ l SGD-1269 và 4,14 μ l NEM. Sau đó, hỗn hợp maleimit này được pha loãng trong 500 μ l PBS trước khi bổ sung vào kháng thể đã khử được cố định. Thực tế, vì nhiều kháng thể của mỗi isotyp được tiếp hợp đồng thời nên dung dịch hỗn hợp SGD-1269/NEM đơn cho mỗi isotyp được điều chế bằng cách lấy số lỗ chứa isotyp đó nhân với 10 μ l mỗi lỗ sau đó pha loãng trong thể tích PBS bằng 500 μ l nhân với số lỗ. Theo kiểu này, tổng cộng tám hỗn hợp chất liên kết được chất/NEM được điều chế—bốn hỗn hợp được điều chế với SGD-1006 và bốn hỗn hợp còn lại được điều chế với SGD-1269—và pha loãng trong PBS. Sau đó, các hỗn hợp này được bổ sung vào các kháng thể đã khử (500 μ l mỗi lỗ) và lắc đĩa này trong 30 phút ở nhiệt độ 22°C. Sau đó, đĩa này được ly tâm như trên để loại bỏ dung dịch phản ứng dư, và sau đó rửa bốn lần bằng PBS như trên.

Sau đó, các ADC đã gắn kết được giải hấp bằng cách bổ sung 200 μ l glyxin 50mM pH=2,5 vào mỗi lỗ và lắc đĩa này trong 3 phút ở tốc độ 1200 vòng/phút. Trong khi lắc, 20 μ l dung dịch đệm trung hòa (kali phosphate 1M, pH=7,4, 500mM NaCl, 0,2% Tween-20) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa thu gom có dung tích bằng 1ml. Sau đó, các ADC được giải hấp trong đĩa thu gom bằng cách quay ở tốc độ 1500x g trong 6 phút. Sau đó, đĩa thu gom được lắc nhanh để đảm bảo trộn hoàn toàn dung dịch đệm trung hòa.

Sau đó, nồng độ của mỗi ADC được xác định bằng máy đọc phổ hấp thụ đĩa bằng cách chuyển các dung dịch vào đĩa thử nghiệm UV (Costar model 3635, Corning) và đo mật độ quang ở bước sóng 280nm. Hệ số tắt IgG trung bình bằng 1,45mLmg⁻¹cm⁻¹ được sử dụng để ước tính đủ nồng độ ADC dọc hình vẽ. Để khẳng định sự tiếp hợp thành công, phương pháp HPLC protein pha đảo (được mô tả dưới đây) được sử dụng để ước tính mức tải được chất của các mẫu đối chứng isotyp. Đối với đĩa chứa các biến thể được làm tương thích với người của CA8, phương pháp này được sử dụng để ước tính mức tải của tất cả ADC trực tiếp.

Phương pháp sắc ký protein pha đảo để xác định mức tải được chất sử dụng pha tĩnh polyme PLRP-S (Agilent Technologies). Vì các kháng thể được khử hoàn toàn trong suốt quá trình tiếp hợp nên tất cả các cấu trúc siêu phân tử của kháng thể giải hấp khỏi cột ở dạng các chuỗi polypeptit đơn cho phép các quần thể phụ của loại chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có mức tải được chất khác nhau được đánh giá riêng rẽ. Do đó, sự phân tích số liệu này cho phép tính toán mức tải được chất trung bình của chuỗi nhẹ và mức tải được chất trung bình của chuỗi nặng ở dạng các hệ số độc lập mà sau đó có thể kết hợp lại để xác định mức tải được chất trung bình của kháng thể với lưu ý chung là mỗi kháng thể chứa hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ. Các điều kiện sắc ký là như sau: cột A PRLP-S, 1000 Å, 50 x 2,1mm, cỡ hạt 8µm (Agilent Technologies) với nước + 0,05% TFA làm pha động A và axetonitril + 0,01% TFA làm pha động B; giải hấp bằng gradien tuyến tính nằm trong khoảng từ 27% B đến 42% B trong 12,5 phút.

Các kháng thể kháng BCMA được tiếp hợp với SGD-1006 và SGD-1269 trong ba đợt riêng biệt trong một khoảng thời gian là 7 tháng. Trong đợt thứ nhất, tổng cộng 29 kháng thể được tiếp hợp (thu được 58 ADC). Mức tải được chất của mỗi đối chứng isotyp được xác định bằng sắc ký PLRP và số liệu được tóm tắt trong bảng 3.

Bảng 3

Isotyp	Mức tải SGD-1006	Mức tải SGD-1269
cIgG1 (đối chứng P)	4,23	4,35
cIgG1 (đối chứng M)	4,42	4,41
mIgG1	4,26	4,04
mIgG2a	4,51	4,57
mIgG2b	4,39	4,18

Đối với đợt thứ hai, 25 kháng thể khác được tiếp hợp (thu được 50 ADC). Mức tải được chất của mỗi đối chứng isotyp được xác định lại bằng sắc ký PLRP và số liệu được tóm tắt trong bảng 4.

Bảng 4

Isotyp	Mức tải SGD-1006	Mức tải SGD-1269
cIgG1	3,96	3,78
mIgG1	3,95	3,32
mIgG2a	4,53	3,60
mIgG2b	4,32	3,49

Ở đợt thứ ba 30 kháng thể được tiếp hợp (thu được 60 ADC), bao gồm 13 biến thể được làm tương thích với người của CA8. Ở đợt cuối này, mức tải được chất của tất cả các ADC được xác định và được thể hiện tóm tắt trong hai sơ đồ đĩa dưới đây. (bảng 5 và 6)

Bảng 5

Mức tải được chất										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	3,7	4,0	3,6	3,8	3,8	3,5	3,9	2,8	3,8	3,8
B	3,7	3,6	3,5	3,7	4,0	3,4	3,7	3,3	3,8	3,9
C	3,6	3,8	3,5	3,7	3,6	3,3	3,8	4,7	3,8	3,7
D	3,4	3,6	3,6	3,9	3,9	3,4	3,2	4,8	3,8	3,9
E	3,9		3,8	3,9	3,4	3,6		3,3	3,7	3,4
F	3,7			4,0	3,6	3,5			3,8	3,7
G	3,6			3,6		3,4			3,7	
H				3,6					3,6	
SGD-1006 (vc-MMAE) ADCs					SGD-1269 (mc-MMAF) ADCs					
	3,7	3,8	3,6	3,8	3,4	3,7	3,8	3,7		
	4,1%	5,1%	3,4%	4,8%	2,8%	8,5%	24,1%	3,4%		

Bảng 6

	mIgG1	mIgG2a	mIgG2b	Được làm tương thích với người		mIgG1	mIgG2a	mIgG2b	Được làm tương thích với người	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	Đối chứng	Đối chứng	Đối chứng	CA8 J6M0	CA8 J8M2	Đối chứng	Đối chứng	Đối chứng	CA8 J6M0	CA8 J8M2
B	S336106D07	S336105A07	S336107G08	CA8 J6M1	CA8 J9M0	S336106D07	S336105A07	S336107G08	CA8 J6M1	CA8 J9M0
C	S335115G03	S335122F05	S336104A09	CA8 J6M2	CA8 J9M1	S335115G03	S335122F05	S336104A09	CA8 J6M2	CA8 J9M1
D	S335115G01	S335128A12	S335107H11	CA8 J7M0	CA8 J9M2	S335115G01	S335128A12	S335107H11	CA8 J7M0	CA8 J9M2
E	S335106E08		S335119E11	CA8 J7M1	CA8 Fc ENH	S335106E08		S335119E11	CA8 J7M1	CA8 Fc ENH
F	S335132E01			CA8 J7M2	GRITS28785	S335132E01			CA8 J7M2	GRITS28785
G	S341106G02			CA8 J8M0		S341106G02			CA8 J8M0	
H				CA8 J8M1					CA8 J8M1	
SGD-1006 (vc-MMAE) ADCs					SGD-1269 (mc-MMAF) ADCs					

Mức tải được chất trung bình và %CV được thể hiện cho mỗi dãy isotyp ở cuối. Độ biến thiên lớn không đặc trưng về mức tải được chất được quan sát đối với các SGD-1269 ADC được điều chế với các kháng thể mIgG2b; lý do cho điều này vẫn chưa rõ ràng. Các kháng thể CA8 được tăng cường có mức tải được chất thấp hơn một chút so với các biến thể khác của CA8 của người; để giải quyết vấn đề này, CA8 được tăng cường Fc khác được tiếp hợp trong phản ứng dung dịch-pha để làm cho phù hợp tốt hơn với mức tải được chất thu được ở các kháng thể khác.

Ví dụ 4 – Dữ liệu gắn kết

4.1 Thử nghiệm gắn kết FMAT để thể hiện sự gắn kết giữa CA8 thể khảm với các tế bào biểu hiện BCMA của người hoặc của khỉ cynomolgus.

Các tế bào HEK293 được chuyển nhiễm BCMA của khỉ cynomolgus, BCMA của người và các tế bào HEK293 được chuyển nhiễm giả được bảo quản lạnh được lấy từ kho LN2. Các lỗ thử nghiệm được chuẩn bị kháng thể CA8 thể khảm của người, ở khoảng nồng độ khác nhau, được trộn với các tế bào HEK293 BCMA của người, HEK293 BCMA của khỉ cynomolgus và tế bào được chuyển nhiễm giả tương ứng. Thẻ tiếp hợp thứ cấp FMAT Blue kháng IgG của người được bổ sung để phát hiện CA8 thể khảm của người. Các đĩa thử nghiệm được để lại trong tối thiểu là 90 phút trước khi đọc kết quả trên máy đọc đĩa ABI8200 (FMAT).

Thử nghiệm này chỉ ra rằng kháng thể CA8 ở dạng khảm gắn kết tốt với các protein BCMA của người và BCMA của khỉ cynomolgus được biểu hiện trên tế bào HEK293.

Các kết quả được thể hiện trong Fig.1.

4.2 Thử nghiệm ELISA thể hiện sự gắn kết giữa CA8 thể khảm với protein BCMA tái tổ hợp

Các kháng thể CA8 thể khảm được thử nghiệm để gắn kết với BCMA của người và BCMA của khỉ cynomolgus được biểu hiện ở dạng các thể dung hợp

Fc. BCMA của người-Fc và BCMA của khỉ cynomolgus-Fc được phủ trên đĩa ELISA và sau đó các đĩa này được phong bế bằng cách sử dụng BSA để loại liên kết không đặc hiệu. Các kháng thể thể khảm CA8 có nồng độ nằm trong khoảng từ 5 μ g/ml đến 0,1 μ g/ml được bổ sung vào các đĩa ELISA đã phủ BCMA của người và BCMA của khỉ cynomolgus. Kháng thể thể khảm CA8 của người đã gắn kết bất kỳ được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể thứ hai được tiếp hợp HRP kháng IgG của người nếu cần. Cơ chất HRP (TMB) được bổ sung để hiện màu đĩa ELISA. Điều này chứng tỏ rằng kháng thể CA8 gắn kết với BCMA của người và của khỉ cynomolgus tái tổ hợp trong thử nghiệm ELISA.

Các kết quả được thể hiện trong Fig.2.

4.3 Thử nghiệm Biacore để thể hiện kháng thể CA8 gắn kết với các protein BCMA và TACI để xác định khả năng phản ứng chéo với protein TACI.

Kháng thể thể khảm CA8 được tiêm và được bắt giữ trên protein A. (chip cảm biến đã gắn protein A được sử dụng). Sự gắn kết protein A dư được phong bế bằng cách tiêm dung dịch IgG của người với nồng độ cao. Sau đó, các dung dịch BCMA-Fc, TACI-Fc hoặc BAFF-R-Fc được thử nghiệm để gắn kết với kháng thể. 3 protein được tiêm theo trình tự và các biến cố gắn kết được đánh giá. Bề mặt được tái sử dụng giữa các lần tiêm mỗi protein.

Các biểu đồ cảm biến được phân tích trong chương trình Biaevaluation. Trừ tham chiếu hai lần được tiến hành để loại bỏ nhiễu dụng cụ và sự gắn kết không đặc hiệu khỏi các đường cong trong sơ đồ cảm biến.

Thử nghiệm này chỉ ra rằng CA8 gắn kết đặc hiệu với BCMA và không đặc hiệu với TACI và BAFFR.

Sự gắn kết giữa kháng thể CA8 với BCMA-Fc, TACI-Fc và BAFF-R-Fc được lập đồ thị như nêu trong Fig.3.

4.4 Dữ liệu gắn kết tế bào và trung hòa

4.4.1 Gắn kết kháng thể kháng BCMA của chuột với các tế bào đa u tủy và các tế bào biểu hiện BCMA

Dòng tế bào đa u tủy H929 và các tế bào chuyển nhiễm biểu hiện BCMA ARH77-hBCMA 10B5 được nhuộm bằng S332211D07, S3332121F02 hoặc S332126E04 của chuột hoặc đối chứng isotyp của chuột ở nồng độ 5 μ g/ml. Dòng tế bào đa u tủy H929 được nhuộm bằng S307118G03 của chuột. Các tế bào được ủ trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng (room temperature-RT) và sau đó được rửa bằng dung dịch đệm FACS (PBS + 0,5% BSA + 0,1% natri azit) để loại bỏ kháng thể không gắn kết. Các tế bào được ủ với kháng thể thứ hai kháng IgG của chuột được đánh dấu PE trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó rửa bằng dung dịch đệm FACS để loại bỏ kháng thể không gắn kết. Các tế bào được phân tích bằng FACS để phát hiện kháng thể gắn kết với tế bào.

Các kết quả (Fig.4) chỉ ra rằng tất cả 4 kháng thể của chuột đều gắn kết với dòng tế bào đa u tủy H929 và ba kháng thể được thử nghiệm trên các tế bào được chuyển nhiễm BCMA ARH77 cũng gắn kết với dòng tế bào này.

4.4.2 Đường cong gắn kết của CA8 thể khảm với các tế bào đa u tủy như được xác định bằng FACS

Một nhóm các dòng tế bào đa u tủy được sử dụng để xác định sự gắn kết của CA8 thể khảm. Các dòng tế bào H929, OPM-2, JJN-3 và U266 được nhuộm bằng CA8 thể khảm hoặc kháng thể không liên quan (Synagis) ở các nồng độ khác nhau trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, các tế bào được rửa bằng dung dịch đệm FACS (PBS + 0,5% BSA + 0,1% natri azit) để loại bỏ kháng thể không gắn kết. Ủ các tế bào với kháng thể thứ hai kháng IgG của người được đánh dấu PE trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó rửa bằng dung dịch đệm FACS để loại bỏ kháng thể không gắn kết. Các tế bào được phân tích bằng FACS và các giá trị cường độ huỳnh quang trung bình (mean fluorescence intensity-MFI) được đo để xác định sự gắn kết.

Kết quả chỉ ra rằng kháng thể thể khảm CA8 gắn kết với các dòng tế bào đa u tủy H929, OPM-2, JJN-3 và U266 theo cách phụ thuộc liều (Fig.5).

4.4.3 Sự gắn kết của CA8 được làm tương thích với người với các tế bào được chuyển nhiễm BCMA như được xác định bằng FACS

Các tế bào chuyển nhiễm biểu hiện BCMA ARH77-hBCMA 10B5 hoặc các tế bào H929 được nhuộm bằng kháng thể thể khảm CA8 hoặc biến thể được làm tương thích với người của CA8 được gọi là J6M0, J6M1, J6M2, J9M0, J9M1, J9M2 ở các nồng độ khác nhau trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, các tế bào được rửa bằng dung dịch đệm FACS (PBS + 0,5% BSA + 0,1% natri azit) để loại bỏ kháng thể không gắn kết. Các tế bào được ủ với kháng thể thứ hai kháng IgG của người được đánh dấu PE trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó, rửa bằng dung dịch đệm FACS để loại bỏ kháng thể không gắn kết. Các tế bào được phân tích bằng FACS và các giá trị cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) được đo để xác định sự gắn kết.

Các kết quả chỉ ra rằng kháng thể khảm CA8 và tất cả các kháng thể được thử nghiệm ngoài J9M2 gắn kết với các tế bào chuyển nhiễm biểu hiện BCMA ARH77-hBCMA 10B5 và các tế bào H929 theo cách phụ thuộc liều (Fig.6).

4.5 Chứng minh khả năng trung hòa sự gắn kết của BAFF hoặc APRIL với BCMA tái tổ hợp của CA8 và phiên bản được làm tương thích với người J6M0.

Mục đích của thử nghiệm này là để đánh giá khả năng của kháng thể CA8, và phiên bản được làm tương thích với người J6M0 ở cả kiểu đại và dạng được fucosyl hóa (Potelligent), ở các nồng độ khác nhau, để trung hòa khả năng gắn kết của phối tử BCMA BAFF hoặc APRIL.

Các đĩa đáy bằng có 96 lỗ được phủ dung dịch chứa Fc BCMA của người tái tổ hợp 4-53 trong PBS có nồng độ 1µg/ml qua đêm. Sau bước rửa bằng cách sử dụng 0,05% TWEEN20, các đĩa được phong bế bằng dung dịch albumin huyết thanh bò 2% trong PBS trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa như trên và 40µl mỗi kháng thể (IgG của chuột, CA8 của chuột, và CA8 thể khảm), bắt đầu ở nồng độ 10µg/ml, được chuẩn độ hai lần ở 1 trong 2 được bổ sung vào các lỗ có liên quan và được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 40µl BSA 2% được bổ sung vào các lỗ đối chứng có liên quan. 10µl BAFF của người tái tổ hợp (2149-BF/CF, R&D Systems) hoặc APRIL của người tái tổ hợp (5860-AP/CF, R&D Systems) được bổ sung ở nồng độ 30ng/ml và 750ng/ml

tương ứng, thu được nồng độ cuối là 6ng/ml và 150ng/ml tương ứng trong mỗi lỗ. Thử tích tương đương của BSA 2% được bổ sung vào các lỗ đối chứng có liên quan. Các đĩa được để ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó rửa các đĩa này như trên. Kháng thể kháng phối tử của người được biotinyl hóa (BAFF BAF124 hoặc APRIL BAF884, R&D Systems) được bổ sung vào các lỗ liên quan ở nồng độ 50ng/ml và ủ trong 1 giờ. Sau bước rửa, 50µl dung dịch Streptavidin-HRP (Amersham RPN4401) được pha loãng theo tỷ lệ 1:4000 được bổ sung vào mỗi lỗ và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Quá trình rửa được lặp lại, sau đó bổ sung 100µl dung dịch cơ chất tetrametylbenzidin (T8665, Sigma) vào mỗi lỗ. Các đĩa được ủ trong 20-25 phút ở nhiệt độ trong phòng, bọc trong lá thiếc. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung 100µl H₂SO₄ 1M. Mật độ quang được xác định ở bước sóng 450nm bằng cách sử dụng máy đọc Spectromax. Xem Fig.7A và B.

Trong thử nghiệm dựa trên đĩa để trung hòa sự gắn kết của BAFF hoặc APRIL với BCMA, các giá trị EC₅₀ được tính toán cho kháng thể CA8 thể khảm lần lượt là 0,695µg/ml và 0,773µg/ml. Các giá trị của J6M0 được làm tương thích với người là 0,776ng/ml và 0,630ng/ml. Các giá trị của phiên bản J6M0 potelligent lần lượt là 0,748 và 0,616ng/ml.

4.6 Tác động của kháng thể thể khảm CA8 và kháng thể J6M0 BCMA được làm tương thích với người đến sự phosphoryl hóa được cảm ứng BAFF hoặc APRIL của NFκB trong các tế bào H929.

Trong một bộ thử nghiệm, các tế bào H-929 được cấy ở nồng độ 75.000 tế bào/lỗ trong đĩa có 96 lỗ trong môi trường không chứa huyết thanh. Kháng thể khảm CA8 được bổ sung 24 giờ sau đó để thu được nồng độ cuối cùng trong lỗ lên đến 200ug/ml. 10 phút sau, phối tử BAFF hoặc APRIL được bổ sung vào các tế bào để thu được nồng độ cuối cùng trong lỗ bằng 0,6 hoặc 0,3ug/ml tương ứng. Sau 30 phút, các tế bào được dung giải và lượng NfκappaB được phosphoryl hóa được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm MSD pNfκappaB.

Kháng thể khảm CA8 kháng BCMA trung hòa cả BAFF và APRIL cảm ứng sự truyền tín hiệu tế bào NfκappaB trong các tế bào H-929. Kháng thể này đặc biệt mạnh trong việc trung hòa BAFF cảm ứng sự truyền tín hiệu tế bào NfκappaB trong loại tế bào này với IC50 trung bình bằng 10nM, so với 257nM đối với APRIL cảm ứng sự truyền tín hiệu tế bào NfκappaB.

Số liệu trung bình của cả hai thử nghiệm

IC50 là 10nM đối với BAFF cảm ứng sự trung hòa NfκappaB và bằng 257nM đối với APRIL cảm ứng sự trung hòa NfκappaB (trung bình của hai thử nghiệm độc lập) được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7

	IC50 được cảm ứng bởi BAFF		IC50 được cảm ứng bởi APRIL	
	ug/ml	nM	ug/ml	nM
Kháng thể BCMA CA8	1,5	10	38,5	256,7

Một bộ thử nghiệm khác được tiến hành để làm rõ tại sao có sự chênh lệch giữa hiệu lực trung hòa APRIL và BAFF trong hệ thống dựa trên tế bào. Sau khi phát hiện ra dạng hòa tan của BCMA, mẫu thử nghiệm được thay đổi để bao gồm bước trong đó các tế bào H929 được rửa trước thử nghiệm để làm giảm sự cản trở kháng thể này gắn kết với BCMA hòa tan. Các tế bào H-929 được rửa ba lần để loại bỏ sBCMA và tái huyền phù trong môi trường không chứa huyết thanh. Kháng thể J6M0 potelligent được bổ sung vào đĩa có 96 lỗ để thu được nồng độ cuối cùng trong lỗ lên đến 100ug/ml cùng với phối tử BAFF hoặc APRIL để thu được nồng độ cuối cùng trong lỗ lần lượt là 0,6 hoặc 0,2ug/ml. Sau đó, các tế bào H-929 được cấy ở nồng độ $7,5 \times 10^4$ tế bào/lỗ trong môi trường không chứa huyết thanh. 30 phút sau, tế bào được dung giải và lượng NfκappaB được phosphoryl hóa được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm MSD pNfκappaB. Đây là số liệu từ một thử nghiệm. Mỗi điểm số liệu là giá trị trung bình/sd của

hai lần thực hiện. Số liệu từ thử nghiệm này được thể hiện trong Fig.7c. Các IC50 ức chế sự truyền tín hiệu của BAFF và APRIL được xác định lần lượt là 0,91ug/ml và 2,43ug/ml.

4.7 Phân tích proteon của các cấu trúc được làm tương thích với người và khảm của CA8 kháng BCMA

Sàng lọc ban đầu các biến thể được làm tương thích với người và thể khảm của CA8 được tiến hành trên ProteOn XPR36 (Biorad). Phương pháp này là như sau; Protein A được cố định trên chip GLC (Biorad, Cat No: 176-5011) bằng cách liên kết với nhóm amin bậc 1, sau đó các biến thể CA8 được bắt giữ trên bề mặt này và cho các nguyên liệu BCMA của người tái tổ hợp (nội địa hoặc sẵn có trên thị trường từ US Biological, B0410) (chỉ lần chạy thứ hai) đi qua ở các nồng độ 256, 64, 16, 4, 1nM với dung dịch tiêm 0nM (tức là, chỉ có dung dịch đệm) được sử dụng để tham chiếu kép đường cong gắn kết, dung dịch đệm được sử dụng này là dung dịch đệm HBS-EP. NaOH 50mM được sử dụng để phục hồi bề mặt bắt giữ. Số liệu được khớp với mô hình 1:1 bằng cách sử dụng phần mềm phân tích vốn thuộc ProteOn XPR36. Lần chạy 1 tương ứng với lần sàng lọc thứ nhất các biến thể CA8 được làm tương thích với người (dãy J0 đến J5) và lần chạy thứ hai 2 tương ứng với lần sàng lọc thứ hai các biến thể CA8 được làm tương thích với người (dãy J5 đến J9). Cả hai lần chạy được tiến hành ở nhiệt độ 25°C.

Số liệu thu được từ lần chạy thứ nhất được nêu trong bảng 8 và số liệu thu được từ lần chạy thứ hai được nêu trong bảng 9, một vài phân tử trong lần chạy thứ hai (bảng 09) không thu được các giá trị ái lực bởi ProteOn, do tốc độ phân ly vượt quá độ nhạy của máy trong thử nghiệm này, tuy nhiên điều này có nghĩa là tất cả các phân tử này gắn kết chặt với BCMA của người tái tổ hợp. Từ số liệu thu được từ lần chạy 1 chứng tỏ rằng một vài cấu trúc không cho thấy sự gắn kết với BCMA của khỉ cynomolgus tái tổ hợp.

Bảng 8: Các phân tích động học trong lần chạy thứ nhất của các phân tử kháng BCMA đối với BCMA tái tổ hợp của người

Tên mẫu	BCMA của người nội địa			BCMA của khỉ cynomolgus nội địa		
	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)
J5M0 được làm tương thích với người của CA8	2,16E+05	1,88E-05	0,087	3,25E+05	8,14E-06	0,025
J5M2 được làm tương thích với người của CA8	2,67E+05	3,21E-05	0,12	4,30E+05	4,70E-05	0,109
J5M1 được làm tương thích với người của CA8	2,97E+05	4,32E-05	0,145	4,81E+05	5,41E-05	0,112
J4M1 được làm tương thích với người của CA8	2,54E+05	7,04E-05	0,278	3,50E+05	7,10E-05	0,203
J4M2 được làm tương thích với người của CA8	2,51E+05	7,06E-05	0,281	3,44E+05	6,15E-05	0,179
J0M2 được làm tương thích với người của CA8	2,25E+05	6,97E-05	0,31	3,26E+05	1,84E-04	0,563
J3M2 được làm tương thích với người của CA8	2,66E+05	9,64E-05	0,362	3,69E+05	5,87E-05	0,159
J0M1 được làm tương thích với người của CA8	2,31E+05	8,60E-05	0,373	3,32E+05	1,67E-04	0,503
J0M0 được làm tương thích với người của CA8	2,45E+05	1,06E-04	0,435	3,58E+05	2,32E-04	0,648
J3M1 được làm tương thích với người của CA8	2,85E+05	1,25E-04	0,438	4,04E+05	7,93E-05	0,196
J2M2 được làm tương thích với người của CA8	2,05E+05	9,87E-05	0,482	2,98E+05	3,17E-05	0,106
Kháng thể thể khảm CA8	2,41E+05	1,25E-04	0,519	3,82E+05	1,74E-04	0,457
J2M1 được làm tương thích với người của CA8	2,04E+05	1,72E-04	0,842	2,96E+05	6,46E-05	0,218
J4M0 được làm tương thích với người của CA8	2,42E+05	2,20E-04	0,906	3,34E+05	2,89E-04	0,866
J1M2 được làm tương thích với người của CA8	2,15E+05	2,46E-04	1,14	3,19E+05	9,67E-05	0,303
J3M0 được làm tương thích với người của CA8	2,08E+05	2,85E-04	1,37	2,93E+05	1,54E-04	0,526
J1M1 được làm tương thích với người của CA8	2,27E+05	3,43E-04	1,51	3,33E+05	1,47E-04	0,442
J2M0 được làm tương thích với người của CA8	1,95E+05	3,77E-04	1,94	2,81E+05	1,51E-04	0,538
J1M0 được làm tương thích với người của CA8	1,78E+05	5,02E-04	2,82	2,47E+05	2,10E-04	0,849
Thể khảm S307118G03	4,75E+05	1,95E-03	4,11	Không	Có thể phân tích	Gắn kết
H3L1 được làm tương thích với người của S307118G03	4,69E+05	2,28E-03	4,86	Không	Có thể phân tích	Gắn kết
H3L0 được làm tương thích với người của S307118G03	2,86E+05	1,52E-03	5,31	Không	Có thể phân tích	Gắn kết
H2L0 được làm tương thích với người của S307118G03	3,78E+05	2,41E-03	6,36	Không	Có thể phân tích	Gắn kết
H2L1 được làm tương thích với người của S307118G03	3,38E+05	2,15E-03	6,37	Không	Có thể phân tích	Gắn kết
Được làm tương thích với người của S307118G03 H4L1	Không	Có thể phân tích	Gắn kết	Không	Có thể phân tích	Gắn kết

Bảng 9. Các phân tích động học trong lần chạy thứ hai của các phân tử kháng BCMA đối với BCMA tái tổ hợp của người

Đối với các kháng thể J8M0, J9M0, J8M1, J9M2, J7M2, J5M0, J7M1, J7M0, J8M2, J9M1, J5M2, J5M1, tốc độ phân ly là vượt xa độ nhạy của thử nghiệm vì thế số liệu không được thể hiện.

Tên mẫu	BCMA của người nội địa			BCMA của người trên thị trường			BCMA của khí cynomolgus nội địa		
	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)
Kháng thể thể khảm CA8	2,51E+05	1,03E-04	0,412	7,05E+05	9,79E-05	0,139	5,89E+04	1,21E-04	2,060
J6M1 được làm tương thích với người của CA8	2,17E+05	2,70E-05	0,124	5,92E+05	3,75E-05	0,063	4,88E+04	2,58E-04	5,300
J6M0 được làm tương thích với người của CA8	2,40E+05	7,40E-05	0,308	6,23E+05	5,37E-05	0,086	5,64E+04	3,18E-04	5,630
J6M2 được làm tương thích với người của CA8	2,01E+05	4,06E-05	0,202	5,63E+05	3,97E-05	0,071	4,41E+04	3,02E-04	6,860
S307118G03 H5L0	Không có gắn kết phân tích được			Tín hiệu yếu V			Không	Có thể phân tích	Gắn kết
S307118G03 H5L1	Không có gắn kết phân tích được			Tín hiệu yếu V			Không	Có thể phân tích	Gắn kết
Thế khảm S307118G03	4,79E+05	1,65E-03	3,44	1,55E+06	1,48E-03	0,956	Không	Có thể phân tích	Gắn kết

4.8 Phân tích BIAcore các cấu trúc được làm tương thích với người và khảm của CA8 kháng BCMA (dãy J7 đến J9)

Protein A được cố định trên chip CM5 (GE Healthcare, Cat No: BR-1005-30) bằng cách gắn kết với amin bậc một và sau đó bề mặt này được sử dụng để bắt giữ các phân tử kháng thể. BCMA của người tái tổ hợp (US Biological, B0410) được sử dụng làm chất phân tích ở nồng độ 256nM, 64nM, 16nM, 4nM và 1nM. Tiến hành phục hồi bề mặt bắt giữ bằng cách sử dụng NaOH 50mM. Tất cả các đường cong gắn kết được tham chiếu hai lần bằng dung dịch tiêm đệm (tức là, 0nM) và số liệu được khớp với mô hình 1:1 vốn thuộc phần mềm

đánh giá T100. Tiến hành chạy ở nhiệt độ 37°C, bằng cách sử dụng HBS-EP làm dung dịch đệm chạy.

Các kết quả chỉ ra rằng các phân tử được thử nghiệm ngoại trừ J9M2 đều gắn kết với BCMA tái tổ hợp của người, với ái lực tương tự ở dạng phân tử khảm. Số liệu thu được từ thử nghiệm này được nêu trong bảng 10.

Bảng 10: Phân tích động học các phân tử được làm tương thích với người kháng BCMA chống lại BCMA của người tái tổ hợp

Tên mẫu	BCMA của người trên thị trường			BCMA của khí cynomolgus nội địa		
	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)
J9M1 được làm tương thích với người của CA8	1,96E+07	3,50E-04	0,018	6,77E+05	2,99E-04	0,442
J9M0 được làm tương thích với người của CA8	4,95E+06	1,74E-04	0,035	7,03E+05	3,24E-04	0,46
Kháng thể khảm CA8	3,27E+07	1,18E-03	0,036	1,15E+06	3,49E-04	0,305
J8M1 được làm tương thích với người của CA8	2,66E+06	1,34E-04	0,05	2,82E+05	3,62E-04	1,284
J8M0 được làm tương thích với người của CA8	2,44E+06	1,26E-04	0,052	3,89E+05	4,18E-04	1,076
J7M1 được làm tương thích với người của CA8	2,35E+06	1,31E-04	0,056	3,70E+05	3,91E-04	1,057
J8M2 được làm tương thích với người của CA8	2,63E+06	1,50E-04	0,057	3,83E+05	5,06E-04	1,324
J7M2 được làm tương thích với người của CA8	2,37E+06	1,35E-04	0,057	3,46E+05	4,47E-04	1,293
J7M0 được làm tương thích với người của CA8	2,36E+06	1,51E-04	0,064	3,21E+05	3,67E-04	1,143
Được làm tương thích với người của CA8 J9M2	không	Có thể phân tích	Gắn kết	4,88E+05	2,52E-04	0,515

4.9 Phân tích BIAcore các cấu trúc J6M0 và J9M0 được làm tương thích với người và khảm của CA8 kháng BCMA

Protein A được cố định trên chip CM5 (GE Healthcare, Cat No: BR-1005-30) bằng cách gắn kết với amin bậc một và sau đó bề mặt này được sử dụng để bắt giữ các phân tử kháng thể. BCMA của người tái tổ hợp (US Biological, B0410) được sử dụng làm chất phân tích ở nồng độ 256nM, 64nM, 16nM, 4nM và 1nM. Tiến hành phục hồi bề mặt bắt giữ bằng cách sử dụng NaOH 50mM. Tất cả các đường cong gắn kết được tham chiếu hai lần bằng dung dịch tiêm đệm (tức là, 0nM) số liệu được khớp với mô hình 1:1 vốn thuộc phần mềm phân tích T100. Tiến hành chạy ở nhiệt độ 25°C và 37°C đối với thử nghiệm 1 và chỉ

ở nhiệt độ 37°C đối với thử nghiệm 2 bằng cách sử dụng HBS-EP làm dung dịch đệm chạy.

Cả hai lần chạy đều khẳng định J9M0 là phân tử tốt nhất về mặt tổng ái lực đối với BCMA của người. Số liệu thu được từ thử nghiệm này được nêu trong bảng 11.

Bảng 11: Phân tích động học các phân tử được làm tương thích với người kháng BCMA đối với BCMA của người

Mẫu	BCMA của người trên thị trường								
	25°C			37°C					
	Thử nghiệm 1			Thử nghiệm 1			Thử nghiệm 2		
	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)
J9M0	1,59E+06	3,38E-05	0,021	3,75E+06	1,58E-04	0,042	3,62E+06	1,89E-04	0,052
J6M0	1,01E+06	1,22E-04	0,121	2,12E+06	1,48E-03	0,698	3,78E+06	1,88E-03	0,498
Kháng thể thể khảm CA8	1,88E+06	2,63E-04	0,140	1,72E+07	8,72E-04	0,051	1,88E+07	1,04E-03	0,055

4.10. Phân tích ProteOn các cấu trúc khảm mới kháng BCMA

Sàng lọc ban đầu các biến thể khảm mới từ mẽ tế bào lai thứ hai được tiến hành trên ProteOn XPR36 (Biorad). Phương pháp này là như sau; protein A được cố định trên chip GLM (Biorad, Cat No: 176-5012) bằng cách gắn kết với amin bậc một, sau đó các biến thể kháng BCMA được bắt giữ trên bề mặt này và cho BCMA của người tái tổ hợp (nguyên liệu nội địa) đi qua ở nồng độ 256, 64, 16, 4, 1nM với dung dịch tiêm 0nM (tức là, chỉ có dung dịch đệm) được sử dụng để tham chiếu hai lần các đường cong gắn kết, dung dịch đệm được sử dụng là dung dịch đệm HBS-EP. Tiến hành phục hồi bề mặt bắt giữ bằng cách sử dụng NaOH 50mM. Số liệu được khớp với mô hình 1:1 bằng cách sử dụng phần mềm phân tích vốn thuộc ProteOn XPR36. Tiến hành chạy ở nhiệt độ 25°C.

Số liệu thu được từ thử nghiệm này được nêu trong bảng 12.

Bảng 12: Phân tích động học các phân tử được làm tương thích với người kháng BCMA đối với BCMA của người

Tên mẫu	BCMA của người nội địa		
	ka	kd	KD (nM)
S332110D07	3,11E+05	3,77E-03	12,100
S332121F02	3,73E+05	6,45E-03	17,300

Ví dụ 5: Thử nghiệm giết tế bào.

5.1 Hiệu lực ADCC của CA8 thể khảm và phiên bản CA8 thể khảm được loại nhóm fucosyl trong tế bào ARH77 biểu hiện BCMA

Các tế bào giết tự nhiên của người (natural killer-NK) được ủ với các tế bào đích được chuyển nhiễm BCMA ARH77 được đánh dấu europi (10B5) khi có mặt kháng thể với các nồng độ khác nhau ở tỷ lệ E:T bằng 5:1 trong 2 giờ. Lượng europi giải phóng khỏi các tế bào đích được đo và mức dung giải riêng được tính toán.

Kết quả: CA8 thể khảm và CA8 thể khảm được loại nhóm fucosyl giết các tế bào đích biểu hiện BCMA thông qua ADCC. Kháng thể khảm được loại nhóm fucosyl thể hiện hoạt tính ADCC mạnh hơn, như được đo bằng phần trăm phân giải cao hơn đạt được ở tất cả các tế bào đích được thử nghiệm và EC_{50} thấp hơn 10 lần trên dòng tế bào đích biểu hiện BCMA 10B5, so với kháng thể khảm gốc. Xem Fig. 8A và 8B.

5.2 Hoạt tính ADCC của kháng thể được làm tương thích với người CA8 sử dụng các tế bào đích biểu hiện BCMA ARH77 và PBMC làm tế bào hiệu ứng

PBMC của người được ủ với các tế bào đích được chuyển nhiễm BCMA ARH77 được đánh dấu europi (10B5) khi có mặt các phiên bản được làm tương thích với người của kháng thể CA8 ở các nồng độ khác nhau (5ug/ml đến 0,005ug/ml) ở tỷ lệ E:T bằng 5:1 trong 2 giờ. Lượng europi giải phóng khỏi các tế bào đích được đo và mức dung giải riêng được tính toán.

Kết quả: Tất cả dãy J5, J6, J7, J8 và J9 của các biến thể được làm tương thích với người của CA8 đều thể hiện hoạt tính ADCC chống lại dòng tế bào biểu hiện BCMA cao ARH77 10B5 theo cách phụ thuộc liều. ADCC có mức

tương tự với mức được phát hiện thấy trong tất cả các thử nghiệm sử dụng phân tử CA8 thể khảm. Xem Fig.9.

5.3 Hiệu lực ADCC của S322110F02, S322110D07 và S307118G03 thể khảm và S307118G03 H3L0 được làm tương thích với người đối với các tế bào ARH77 10B5 biểu hiện BCMA với các tế bào NK được tinh chế làm các tế bào hiệu ứng

Các tế bào đích giết tự nhiên của người (natural killer-NK) được ủ với các tế bào đích được chuyển nhiễm BCMA ARH77 được đánh dấu europi (10B5) khi có mặt kháng thể với các nồng độ khác nhau ở tỷ lệ E:T bằng 5:1 trong 2 giờ. Lượng europi giải phóng khỏi tế bào đích được đo và mức dung giải riêng được tính toán.

Kết quả: tất cả 4 kháng thể được thử nghiệm đều thể hiện hoạt tính ADCC chống lại các tế bào ARH77 10B5. Xem Fig.10.

5.4 Hoạt tính tiếp hợp được chất-kháng thể (ADC) của các ADC CA8 thể khảm.

Do hoạt tính ADC của kháng thể CA8 thể khảm, các thể tiếp hợp được chất kháng thể mMMAF-CA8 thể khảm và các thể tiếp hợp được chất kháng thể vMMAE-CA8 thể khảm chống lại các dòng tế bào đa u tủy của người.

Các dòng tế bào đa u tủy được xử lý bằng các thể tiếp hợp được chất-kháng thể CA8 thể khảm để xác định nồng độ ADC cần để ức chế sự phát triển và sự chết.

Các thể tiếp hợp được chất kháng thể thử nghiệm được bổ sung vào các lỗ chứa các tế bào đa u tủy ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1ug/ml đến 5ng/ml. Các đĩa này được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 96 giờ, tại thời điểm này các tế bào được định lượng bằng cách sử dụng thử nghiệm Cell titre Glo. Kháng thể CA8 thể khảm không được tiếp hợp thể hiện không có hoạt tính ức chế sự phát triển đáng kể ở các nồng độ kháng thể mà được thử nghiệm. Thể tiếp hợp được chất-kháng thể mMMAF-CA8 thể khảm thể hiện hoạt tính ức chế sự phát triển lớn

hơn so với thể tiếp hợp dược chất-kháng thể vcMMAE-CA8 thể khảm ở tất cả 4 dòng tế bào đa u tủy mà được thử nghiệm. Xem Fig.11 và bảng 13

Bảng 13: Các giá trị IC_{50} được thể hiện bằng đơn vị ng/ml đối với các thể tiếp hợp dược chất-kháng thể vcMMAE-CA8 thể khảm và mcMMAF-CA8 thể khảm ở bốn dòng tế bào đa u tủy khác nhau

Dòng tế bào đa u tủy	IC_{50} (ng/ml)	
	vcMMAE- CA8 thể khảm	mcMMAF- CA8 thể khảm
NCI-H929	29,5	8,8
U266-B1	18,9	9,7
JJN3	21,8	12,4
OPM2	92,7	58,1

5.5 Đánh giá hoạt tính kìm hãm chu kỳ tế bào của kháng thể CA8 thể khảm, các thể tiếp hợp dược chất kháng thể mcMMAF-CA8 thể khảm và các thể tiếp hợp dược chất kháng thể vcMMAE-CA8 thể khảm chống lại dòng tế bào đa u tủy của người H929.

Để xác định cơ chế mà các thể tiếp hợp dược chất kháng thể CA8 thể khảm (ADC) gây ra sự ức chế phát triển ở các tế bào đa u tủy, chu kỳ tế bào của các tế bào NCI-H929 được kiểm soát bằng cách đo lượng ADN tế bào thông qua việc nhuộm propidi iodua tế bào đã cố định ở nhiều thời điểm sau khi xử lý bằng kháng thể CA8 thể khảm và ADC CA8 thể khảm.

Ở nồng độ ADC CA8 thể khảm được thử nghiệm (50ng/ml), ADC mcMMAF-CA8 thể khảm gây ra sự kìm hãm chu kỳ tế bào G2/M đáng kể (lượng 4N ADN) mà đạt đỉnh ở thời điểm 48 giờ. Ở các thời điểm sau 48, 72 và 96 giờ, xử lý bằng ADC mcMMAF-CA8 thể khảm dẫn đến sự tích tụ quần thể tế bào có lượng 2N ADN phụ, mà thể hiện sự chết tế bào. Ở nồng độ 50ng/ml ADC vcMMAE-CA8 thể khảm được thử nghiệm không có tác động đáng kể đến sự kìm hãm chu kỳ tế bào G2/M hoặc sự tích tụ G1 phụ. Xem Fig.12.

5.6 Nhuộm phospho-histon-H3 (Thr11) như là chất đánh dấu cho thể tiếp hợp được chất kháng thể mcMMAF-CA8 và thể tiếp hợp được chất kháng thể vcMMAE-CA8 thể khả năng gây ra sự dừng quá trình gián phân.

Để xác định liệu sự tích tụ tế bào có lượng 4N ADN có phải là do sự kìm hãm quá trình gián phân được gây ra bởi ADC CA8 thể khả năng hay không, các tế bào NCI-H929 được nhuộm bằng kháng thể kháng phospho-histon H3, sau đó xử lý bằng CA8 thể khả năng không được tiếp hợp, vcMMAE-CA8 thể khả năng hoặc mcMMAF-CA8 thể khả năng với nồng độ tăng dần trong 48 giờ.

Xử lý bằng các ADC CA8 thể khả năng dẫn đến sự tích tụ phụ thuộc liều của các tế bào NCI-H929 mà được nhuộm dương tính với 97eroxidi-Histon H3 (Thr11), một chất đánh dấu riêng của các tế bào gián phân. ADC mcMMAF-CA8 thể khả năng gây ra sự tích tụ các tế bào dương tính với 97eroxidi-Histon H3 ở nồng độ thấp hơn ADC vcMMAE-CA8 thể khả năng. Xem Fig.13.

5.7 Đánh giá sự chết tế bào theo chương trình ở các tế bào NCI-H929 khi đáp ứng với các ADC CA8 thể khả năng bằng cách nhuộm đối với Annexin V.

Để xác định liệu sự tích tụ các tế bào có lượng 2N ADN phụ thuộc liều có phải là do sự chết tế bào theo chương trình được cảm ứng bởi các ADC CA8 thể khả năng hay không, các tế bào NCI-H929 được nhuộm bằng kháng thể kháng Annexin-V, sau đó xử lý bằng CA8 thể khả năng không được tiếp hợp, vcMMAE-CA8 thể khả năng hoặc mcMMAF-CA8 thể khả năng ở các nồng độ tăng dần trong 48 giờ. Xử lý bằng các ADC CA8 thể khả năng dẫn đến sự tích tụ phụ thuộc liều của các tế bào NCI-H929 mà được nhuộm dương tính đối với Annexin-V, một chất đánh dấu riêng của sự chết tế bào theo chương trình. ADC mcMMAF-CA8 thể khả năng gây ra sự tích tụ các tế bào dương tính với Annexin-V ở các nồng độ thấp hơn ADC vcMMAE-CA8 thể khả năng. Xem Fig.14.

5.8 Hoạt tính thể tiếp hợp được chất-kháng thể (ADC) của các biến thể được làm tương thích với người của các thể tiếp hợp được chất kháng thể kháng BCMA CA8.

Các tế bào được cấy vào đĩa có 96 lỗ (4000 tế bào mỗi lỗ trong 100ul RPMI + 10% FBS). Kháng thể trần hoặc ADC được bổ sung vào ở thời điểm 6 giờ sau khi cấy tế bào và đĩa được ủ trong 144 giờ. Sự ức chế phát triển khi có mặt kháng thể hoặc ADC được đánh giá ở thời điểm 144 giờ bằng cách sử dụng thử nghiệm Cell Titre glo. Các điểm số liệu là giá trị trung bình của ba lần đánh giá bằng thử nghiệm CellTiterGlo. Các cột sai số thể hiện sai số chuẩn.

Dòng tế bào đa u tủy NCI-H929 và OPM2 được xử lý bằng thể tiếp hợp được chất-kháng thể kháng BCMA CA8 được làm tương thích với người để xác định nồng độ ADC cần để ức chế sự phát triển và sự chết. Các dạng tiếp hợp được chất kháng thể mMMAF và vMMAE của các kháng thể này thể hiện hoạt tính ức chế sự phát triển đáng kể so với hoạt tính thu được từ kháng thể khảm CA8. Biến thể J6M0 thể hiện hiệu quả cao hơn so với thể khảm và số liệu được thể hiện trong Fig.15 ở các tế bào H929 và tế bào OPM2. Thể tiếp hợp được chất-kháng thể mMMAF thể hiện hoạt tính ức chế sự phát triển tốt hơn so với thể tiếp hợp được chất-kháng thể vMMAE đối với tất cả các kháng thể ở cả hai dòng tế bào được thử nghiệm. Các kết quả của tất cả các biến thể được làm tương thích với người được thể hiện trong bảng 14.

Bảng 14. Các giá trị IC₅₀ được thể hiện bằng đơn vị ng/ml đối với các thể tiếp hợp được chất-kháng thể kháng BCMA ở các tế bào NCI-H929 và U266-B1

	NCI-H929		OPM2	
	mcMMAF	vcMMAE	mcMMAF	vcMMAE
	IC50 trung bình (ng/ml)	IC50 trung bình (ng/ml)	IC50 trung bình (ng/ml)	IC50 trung bình (ng/ml)
Kháng thể khảm CA8	11,64	37,96	57,04	80,01
CA8 J6M0	5,97	27,67	87,22	121,2
CA8 J6M1	14,6	51,89	205,6	239,9
CA8 J6M2	9,5	39,71	112,9	144,7
CA8 J7M0	18,97	52,25	93,27	127,1
CA8 J7M1	17,87	43,97	95,35	107,5
CA8 J7M2	31,63	55,13	102,6	115,9
CA8 J8M0	15,67	59,94	89,95	132
CA8 J8M1	17,04	46,55	82,96	115,8
CA8 J8M2	15,08	55,98	72,63	124,5
CA8 J9M0	14,95	48,5	58,6	109,8
CA8 J9M1	15,19	55,1	55,88	115
CA8 J9M2	20,87	55,77	80,35	111,7

5.9 Hoạt tính tiếp hợp được chất-kháng thể (ADC) của các thể tiếp hợp được chất-kháng thể kháng BCMA khác của chuột.

Các tế bào được cấy vào đĩa có 96 lỗ (4000 tế bào mỗi lỗ trong 100ul RPMI + 10% FBS). Kháng thể hoặc ADC được bổ sung vào ở thời điểm 6 giờ sau khi cấy tế bào và đĩa này được ủ trong 144 giờ. Mức ức chế sự phát triển khi có mặt ADC được đánh giá ở thời điểm 144 giờ bằng cách sử dụng thử nghiệm Cell Titre glo. Giá trị trung bình của ba lần đo bằng thử nghiệm CellTiterGlo được thể hiện. Bảng 15a và 15b là thu được từ các thử nghiệm được tiến hành ở các thời điểm khác nhau trên dãy các kháng thể khác nhau. Dòng tế bào đa u tủy NCI-H929 và U266-B1 được sử dụng cho các kháng thể trong bảng 15a.

Các dạng thể tiếp hợp được chất-kháng thể mcMMAF và vcMMAE của các kháng thể S322110D07, S332121F02 và S332136E04 của chuột thể hiện hoạt tính ức chế sự phát triển đáng kể. Thể tiếp hợp được chất-kháng thể

mcMMAF thể hiện hoạt tính ức chế sự phát triển lớn hơn so với thể tiếp hợp được chất-kháng thể vcMMAE ở tất cả các kháng thể kháng BCMA của chuột được thử nghiệm mà quan sát thấy có hoạt tính. Các trị số IC₅₀ được thể hiện trong bảng 15a. Xem Fig.16 thể hiện đường cong đáp ứng liều của ba kháng thể này và cả S107118G03. Các cột sai số thể hiện sai số chuẩn. Các tế bào NCI-H929, U266-B1, JJN3 và OPM2 tổng hợp các kháng thể trong bảng 15b được xử lý bằng một dãy thể tiếp hợp được chất-kháng thể kháng BCMA của chuột để xác định nồng độ ADC cần để ức chế sự phát triển và sự chết. Các trị số IC₅₀ được thể hiện trong bảng 15b. Tất cả 5 kháng thể được thể hiện trên bảng này đều có hoạt tính ADC đáng kể.

Bảng 15a Các trị số IC₅₀ thể hiện bằng đơn vị ng/ml của các thể tiếp hợp được chất-kháng thể kháng BCMA ở các tế bào NCI-H929 và U266-B1

Kháng thể	IC ₅₀ (ng/ml)			
	NCI-H929		U266-B1	
	-vcMMAE	-mcMMAF	-vcMMAE	-mcMMAF
S322110D07 mIgG1	28,4	6,7	53,3	33,3
S332121F02 mIgG1	24,5	7	2,3	2,5
S332126E04 mIgG1	46,8	9,7	27,1	10,6

Bảng 15b Các trị số IC₅₀ thể hiện bằng đơn vị ng/ml của các thể tiếp hợp được chất-kháng thể kháng BCMA ở các tế bào NCI-H929, U266-B1, JJN3 và OPM2

	NCI-H929		U266B1		JJN3		OPM2
	vcMMAE	mcMMAF	vcMMAE	mcMMAF	vcMMAE	mcMMAF	vcMMAE
IC ₅₀ trung bình (ng/ml)							
S335115G01	14,9	4,2	38,8	18,5	73,9	45,8	162,4
S336105A07	17,8	5,1	21,4	9,3	54,2	23,2	95,5
S335122F05	10,9	4,2	21,1	14,1	29,5	25,5	98,4
S335106E08	19,2	7,9	36,8	32,6	189,8	214,1	243,9
S335128A12	86,3	28,3	101,8	104,1	>500	>500	>500

5.10 Hiệu lực ADCC của J6M0 được tiếp hợp, được loại nhóm fucosyl (Potelligent)

J6M0 đã loại nhóm fucosyl được tiếp hợp với MMAE hoặc MMAF được thử nghiệm trong các thử nghiệm ADCC bằng cách sử dụng các tế bào chuyển nhiễm BCMA để đảm bảo rằng hoạt tính ADCC của nó không bị yếu đi bởi sự tiếp hợp. Các tế bào ARH77-10B5 được đánh dấu europi được ủ với các kháng thể J6M0 WT và Potelligent BCMA khác nhau ở các nồng độ lên đến 10000ng/ml trong 30 phút trước khi bổ sung các PBMC (PBMC: tỷ lệ tế bào đích 50:1). Hai giờ sau đó, một phần môi trường tế bào được lấy làm mẫu và được trộn với dung dịch làm giàu. Sau 30 phút trên máy lắc đĩa, mức giải phóng europi được giám sát trên máy đọc đa đánh dấu Victor 2 1420. Các điểm số liệu là trị số trung bình của ba trị số. Số liệu này là số liệu tiêu biểu của hai thử nghiệm.

Không có sự chênh lệch đáng kể về hiệu lực ADCC giữa các dạng không được tiếp hợp và dạng ADC của J6M0 Potelligent. Trong thử nghiệm này, một phiên bản kiểu đại của J6M0 được bao gồm để thể hiện hiệu lực so với phiên bản đã loại nhóm fucosyl. Như mong muốn, sự loại nhóm fucosyl thu được EC50 thấp hơn và mức dung giải tối đa cao hơn. Không quan sát thấy sự dung giải ở dạng Fc bất hoạt của J6M0. (Fig.17)

5.11 Hiệu lực ADCC của J6M0 được loại nhóm fucosyl trên dòng tế bào MM

PBMC của người được ủ với các tế bào đích đa u tủy ở tỷ lệ E:T bằng 50:1 khi có mặt J6M0 đã loại nhóm fucosyl (Potelligent) ở các nồng độ khác nhau. Phần trăm các tế bào đích còn lại trong hỗn hợp tế bào hiệu ứng + tế bào đích sau 18 giờ được đánh giá bằng FACS sử dụng kháng thể kháng CD138 được đánh dấu huỳnh quang để nhắm vào các tế bào đích và phần trăm dung giải được tính toán. Đây là giá trị tiêu biểu của một vài thử nghiệm.

Kháng thể J6M0 Potelligent thể hiện hoạt tính ADCC chống lại tất cả năm dòng tế bào đích đa u tủy được thử nghiệm. Đây là một thử nghiệm quan trọng vì các nghiên cứu trước đây được thực hiện bằng cách sử dụng các tế bào chuyển nhiễm. Các kết quả được thể hiện trong Fig.18. Toàn bộ bộ số liệu với nhiều kháng thể cho được thể hiện trong bảng 16. Các hiệu lực đều nằm trong

khoảng tương tự với các hiệu lực thu được từ các tế bào chuyển nhiễm. Hoạt tính ADCC không liên quan trực tiếp đến sự biểu hiện BCMA trên bề mặt của các dòng tế bào này.

Bảng 16: Các trị số EC₅₀ thu được từ 13 thử nghiệm độc lập sử dụng 11 kháng thể cho (được ký hiệu là A-K) với năm dòng tế bào đa u tủy.

Thế cho	EC ₅₀ (ng/ml)				
	H929	RPMI 8226	JJN-3	OPM-2	U266
A	1,43	NA	1,64	NA	NA
B	0,57	NA	NA	NA	NA
C	0,73	NA	1,01	NA	NA
C	1,81	NA	NA	NA	NA
A	2,05	NA	NA	NA	NA
D	NA	4,09	NA	NA	NA
E	NA	NA	14,4	NA	NA
F	2,18	NA	NA	NA	NA
G	NA	NA	26,3	NA	NA
H	4,79	NA	111,3	NA	NA
I	NA	NA	40,1	NA	NA
J	2,19	20,4	4,89	NA	NA
K	ND	ND	4,52	4,15	9,04

Ví dụ 6 Dữ liệu ghép ngoại lai

6.1 Các mảnh ghép ngoại lai của chuột của các dòng tế bào MM của người được thử nghiệm để đảm bảo rằng hiệu lực kháng thể được phát hiện *in vitro* cũng có thể được biểu hiện *in vivo*. Dòng tế bào được chọn cho các nghiên cứu ghép ngoại lai là NCI-H929 mà nhạy với ADC và sự giết ADCC *in vitro*. Các nghiên cứu được tiến hành ở chuột CB.17 SCID bị suy giảm miễn dịch mà thiếu các tế bào T và B nhưng vẫn còn các tế bào NK để cho phép thực hiện hoạt tính ADCC. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng mặc dù IgG1 của người có thể gắn kết với các thụ thể Fc của chuột, nhưng sự tăng cường Potelligent không giúp cải thiện ái lực như ái lực với các thụ thể Fc của người.

6.2 Tác động của J6M0 được tiếp hợp với MMAE hoặc MMAF và không được tiếp hợp đến sự phát triển khối u NCI-H929.

Để phân tích độc lập cả hoạt tính ADCC và ADC của J6M0, các tác giả sáng chế đã tiến hành thử nghiệm kháng thể J6M0 khi có mặt và không có mặt sự tiếp hợp với MMAF hoặc MMAE. Bằng cách thử nghiệm J6M0 không được tiếp hợp, các tác động kháng khối u bất kỳ có thể gây ra sự kết hợp nào đó giữa ADCC và hoạt tính ức chế chức năng.

Chuột có các khối u NCI-H929 mà có kích thước trung bình bằng 200mm^3 được điều trị bằng đối chứng IgG1 của người hoặc kháng thể J6M0 (được tiếp hợp với MMAE hoặc MMAF, không được tiếp hợp) hai lần một tuần ở liều 50ug hoặc 100ug, trong 2 tuần. Các kết quả từ nghiên cứu này chỉ ra rằng liều 100ug của thể tiếp hợp J6M0-MMAF dẫn đến loại bỏ khối u ở các con chuột mà hoàn tất việc dùng liều. Chuột J6M0-MMAF được nuôi trong 40 ngày sau khi dùng liều cuối cùng và không xảy ra sự tái phát khối u. Các kết quả thu được từ thử nghiệm này chứng tỏ rằng sự tiếp hợp với MMAF làm tăng hoạt tính chống khối u so với cả kháng thể J6M0 không được tiếp hợp và thể tiếp hợp J6M0-MMAE, xem Fig.19.

Ví dụ 7: Đánh giá lượng BCMA hòa tan trong huyết thanh của bệnh nhân bị bệnh đa u tủy

7.1 Hiện nay vẫn chưa biết rằng liệu BCMA có mặt ngoại bào hay không và có thể được phát hiện trong máu. Trong quá trình đánh giá này, các tác giả sáng chế đã xác định được lượng BCMA của người trong huyết thanh của các bệnh nhân bị bệnh đa u tủy. Các mẫu huyết thanh từ 54 bệnh nhân đa u tủy và bệnh nhân bị loạn thể tạng tương bào và 20 mẫu đối chứng bình thường được phân tích bằng ELISA. Bản chấp thuận của đối tượng tham gia thử nghiệm được lấy từ tổ chức hội đồng xét duyệt phía tây.

7.2 Đánh giá lượng BCMA của người trong huyết thanh

Máu từ các bệnh nhân và các đối chứng bình thường ở phòng bệnh, được thu thập vào các ống thu gom huyết thanh. Các mẫu của bệnh nhân bị bệnh MM được lấy từ nhiều giai đoạn (bệnh tiến triển, bệnh thuyên giảm, bệnh tái phát, bệnh mới chẩn đoán, và các giai đoạn khác). Các mẫu máu được quay ở tốc độ 10.000 vòng/phút trong 10 phút và huyết thanh được chuyển vào các ống nhựa vi ly tâm vô trùng.

Kit ELISA BCMA của người/TNFRSF17 từ R& D Systems (catalog # DY193E) mà đo lượng BCMA của người hòa tan được sử dụng để phát hiện BCMA theo quy trình chuẩn được cung cấp trong kit.

Tóm lại, vi đĩa có 96 lỗ được phủ 100ul kháng thể bắt giữ mỗi lỗ và được ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C. Rửa các đĩa này ba lần bằng dung dịch đệm rửa (0,05% Tween 20 trong PBS, pH=7,2) và phong bế bằng 300ul 1% BSA trong PBS ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa các đĩa này ba lần bằng dung dịch đệm rửa. 100ul mẫu huyết thanh hoặc mẫu chuẩn được bổ sung vào mỗi lỗ và ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa này được rửa ba lần bằng dung dịch đệm rửa và sau đó 100ul kháng thể phát hiện được bổ sung vào mỗi lỗ và ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 100ul Streptavidin-HRP được bổ sung vào mỗi lỗ sau khi rửa các đĩa này ba lần và ủ trong phòng tối trong 20 phút. Rửa các đĩa này ba lần và bổ sung 50ul dung dịch dừng và sau đó được xác định bằng máy đọc vi đĩa với bước sóng bằng 570nm.

Một dãy thử nghiệm được tiến hành để xác định hệ số pha loãng huyết thanh thích hợp với các mức BCMA có mặt. Hệ số pha loãng bằng 1:500 được nhận thấy là thích hợp với phần lớn các mẫu và là hệ số pha loãng được sử dụng trong số liệu nêu trong Fig.20. Bộ số liệu đầy đủ được nêu trong bảng 17.

Các mẫu huyết thanh của bệnh nhân và đối chứng bình thường được pha loãng và được chạy ba lần có lượng BCMA được xác định. Lượng BCMA trong huyết thanh được tăng lên đáng kể trong huyết thanh thu được từ các bệnh nhân MM so với các mẫu đối chứng bình thường trong nghiên cứu này. Nếu một tập con bệnh được chia tiếp, lượng BCMA trong huyết thanh có xu hướng tăng lên

ở các bệnh nhân bị bệnh MM tiến triển so với các bệnh nhân bị bệnh đã thuyên giảm. Đây là thông báo đầu tiên xác định lượng BCMA trong huyết thanh ở bệnh bất kỳ ở người và gợi ý rằng lượng này có thể là chỉ thị sinh học mới để kiểm soát tình trạng bệnh và đáp ứng điều trị của các bệnh nhân MM và các bệnh nhân khác bị bệnh do tương bào gây ra.

Bảng 17. Các trị số thể hiện nồng độ của BCMA hòa tan trong huyết thanh tính theo đơn vị ng/ml được tính toán từ các mẫu được pha loãng theo tỷ lệ 1/50, 1/500 và 1/5000. Các trị số P được tính toán bằng cách sử dụng kiểm định T một phía và các trị số có ý nghĩa 95% là trong bảng dưới đây.

1-5000	Bình thường	U tùy: Tiến triển	U tùy: Ổn định	U tùy: Thuyên giảm	U tùy: khác	MGUS	Chứng loạn thể tạng bào tương khác
Trung bình	14,130	500,804	154,762	151,201	94,457	84,912	22,838
1-500 Ba lần	Bình thường	U tùy: Tiến triển	U tùy: Ổn định	U tùy: Ổn định	U tùy: Ổn định	MGUS	Chứng loạn thể tạng bào tương khác
Trung bình	15,901	215,877	81,135	43,294	97,584	53,894	22,838
1-500 Một lần	Bình thường	U tùy: Tiến triển	U tùy: Ổn định	U tùy: Ổn định	U tùy: Ổn định	MGUS	Chứng loạn thể tạng bào tương khác
Trung bình	16,620	207,028	61,576	42,796	71,372	40,623	14,099
1-50 Thử nghiệm 1	Bình thường	U tùy: Tiến triển	U tùy: Ổn định	U tùy: Ổn định	U tùy: Ổn định	MGUS	Chứng loạn thể tạng bào tương khác
Trung bình	25,568	129,544	41,983	40,507	65,120	42,067	51,650
1-50 Thử nghiệm 2	Bình thường	U tùy: Tiến triển	U tùy: Ổn định	U tùy: Ổn định	U tùy: Ổn định	MGUS	Chứng loạn thể tạng bào tương khác
Trung bình	17,160	119,220	34,567	34,264	54,780	26,333	51,650

Trị số P (kiểm định T một phía, 95% có nghĩa)

~1-500 một lần

Bình thường so với tiến triển: $p=.0010^*$

Tiến triển so với thuyên giảm: $p=.0146^*$

~1-500 ba lần

Bình thường so với tiến triển: $p=.0004^*$

Tiến triển so với thuyên giảm: $p=.0091^*$

~1-50 thử nghiệm 1

Bình thường so với tiến triển: $p=.0171^*$

Tiến triển so với thuyên giảm: $p=.0777$

~1-50 thử nghiệm 2

Bình thường so với tiến triển: $p=.0184^*$

Tiến triển so với thuyên giảm: $p=.0876$

* thể hiện mức quan trọng

Tóm tắt trình tự (bảng C)

Mô tả	Trình tự axit amin	Trình tự polynucleotit
CA8 CDRH1	SEQ.I.D.NO:1	n/a
CA8 CDRH2	SEQ.I.D.NO:2	n/a
CA8 CDRH3	SEQ.I.D.NO:3	n/a
CA8 CDRL1	SEQ.I.D.NO:4	n/a
CA8 CDRL2	SEQ.I.D.NO:5	n/a
CA8 CDRL3	SEQ.I.D.NO:6	n/a
Vùng VH của CA8 (của chuột)	SEQ.I.D.NO:7	SEQ.I.D.NO:8
Vùng VL CA8 (của chuột)	SEQ.I.D.NO:9	SEQ.I.D.NO:10
VH J0 được làm tương thích với người của CA8	SEQ.I.D.NO:11	SEQ.I.D.NO:12
VH J1 được làm tương thích với người của CA8	SEQ.I.D.NO:13	SEQ.I.D.NO:14
VH J2 được làm tương thích với người của CA8	SEQ.I.D.NO:15	SEQ.I.D.NO:16
VH J3 được làm tương thích với người của CA8	SEQ.I.D.NO:17	SEQ.I.D.NO:18
VH J4 được làm tương thích với người của CA8	SEQ.I.D.NO:19	SEQ.I.D.NO:20
VH J5 được làm tương thích với người của CA8	SEQ.I.D.NO:21	SEQ.I.D.NO:22
VH J6 được làm tương thích với người của CA8	SEQ.I.D.NO:23	SEQ.I.D.NO:24
VH J7 được làm tương thích với người của CA8	SEQ.I.D.NO:25	SEQ.I.D.NO:26
VH J8 được làm tương thích với người của CA8	SEQ.I.D.NO:27	SEQ.I.D.NO:28
VH J9 được làm tương thích với người của CA8	SEQ.I.D.NO:29	SEQ.I.D.NO:30
VL M0 được làm tương thích với người của CA8	SEQ.I.D. NO:31	SEQ.I.D.NO:32
VL M1 được làm tương thích với người của CA8	SEQ.I.D. NO:33	SEQ.I.D.NO:34
VL M2 được làm tương thích với người của CA8	SEQ.I.D. NO:35	SEQ.I.D.NO:36

BCMA của người CD33-hBCMA ECD (1-53) TEV-Fc	SEQ.I.D.NO:37	SEQ.I.D.NO:38
BCMA của người CD33-hBCMA ECD (4-53) TEV-Fc	SEQ.I.D.NO:39	SEQ.I.D.NO:40
BCMA của khỉ cynomolgus CD33 BCMA của khỉ cynomolgus ECD (4-52) TEV- Fc	SEQ.I.D.NO:41	SEQ.I.D.NO:42
Chuỗi nặng được làm tương thích với người J0 của CA8	SEQ.I.D.NO:43	SEQ.I.D.NO:44
Chuỗi nặng được làm tương thích với người J1 của CA8	SEQ.I.D.NO:45	SEQ.I.D.NO:46
Chuỗi nặng được làm tương thích với người J2 của CA8	SEQ.I.D.NO:47	SEQ.I.D.NO:48
Chuỗi nặng được làm tương thích với người J3 của CA8	SEQ.I.D.NO:49	SEQ.I.D.NO:50
Chuỗi nặng được làm tương thích với người J4 của CA8	SEQ.I.D.NO:51	SEQ.I.D.NO:52
Chuỗi nặng được làm tương thích với người J5 của CA8	SEQ.I.D.NO:53	SEQ.I.D.NO:54
Chuỗi nặng được làm tương thích với người J6 của CA8	SEQ.I.D.NO:55	SEQ.I.D.NO:56
Chuỗi nặng được làm tương thích với người J7 của CA8	SEQ.I.D.NO:57	SEQ.I.D.NO:58
Chuỗi nặng được làm tương thích với người J8 của CA8	SEQ.I.D.NO:59	SEQ.I.D.NO:60
Chuỗi nặng được làm tương thích với người J9 của CA8	SEQ.I.D.NO:61	SEQ.I.D.NO:62
Chuỗi nhẹ được làm tương thích với người M0 của CA8	SEQ.I.D.NO:63	SEQ.I.D.NO:64
Chuỗi nhẹ được làm tương thích với người M1 của CA8	SEQ.I.D.NO:65	SEQ.I.D.NO:66
Chuỗi nhẹ được làm tương thích với người M2 của CA8	SEQ.I.D.NO:67	SEQ.I.D.NO:68
Vùng V _H của S307118G03 (của chuột)	SEQ.I.D.NO:69	SEQ.I.D.NO:70
Vùng V _L của S307118G03 (của chuột)	SEQ.I.D.NO:71	SEQ.I.D.NO:72
Chuỗi nặng của S307118G03 (khảm)	SEQ.I.D.NO:73	SEQ.I.D.NO:74
Chuỗi nhẹ của S307118G03 (khảm)	SEQ.I.D.NO:75	SEQ.I.D.NO:76

V _H H0 được làm tương thích với người của S307118G03	SEQ.I.D.NO:77	SEQ.I.D.NO:78
V _H H1 được làm tương thích với người của S307118G03	SEQ.I.D.NO:79	SEQ.I.D.NO:80
V _H H2 được làm tương thích với người của S307118G03	SEQ.I.D.NO:81	SEQ.I.D.NO:82
V _H H3 được làm tương thích với người của S307118G03	SEQ.I.D.NO:83	SEQ.I.D.NO:84
V _H H4 được làm tương thích với người của S307118G03	SEQ.I.D.NO:85	SEQ.I.D.NO:86
V _H H5 được làm tương thích với người của S307118G03	SEQ.I.D.NO:87	SEQ.I.D.NO:88
V _L L0 được làm tương thích với người của S307118G03	SEQ.I.D.NO:89	SEQ.I.D.NO:90
V _L L1 được làm tương thích với người của S307118G03	SEQ.I.D.NO:91	SEQ.I.D.NO:92
CDRH1 của S307118G03	SEQ.I.D.NO:93	
CDRH2 của S307118G03	SEQ.I.D.NO:94	
CDRH3 của S307118G03	SEQ.I.D.NO:95	
CDRL1 của S307118G03	SEQ.I.D.NO:96	
CDRL2 của S307118G03	SEQ.I.D.NO:97	
CDRL3 của S307118G03	SEQ.I.D.NO:98	
H5 CDRH3 được làm tương thích với người của S307118G03	SEQ.I.D.NO:99	
Chuỗi nặng được làm tương thích với người H0 của S307118G03	SEQ.I.D.NO:100	SEQ.I.D.NO:101
Chuỗi nặng được làm tương thích với người H1 của S307118G03	SEQ.I.D.NO:102	SEQ.I.D.NO:103
Chuỗi nặng được làm tương thích với người H2 của S307118G03	SEQ.I.D.NO:104	SEQ.I.D.NO:105
Chuỗi nặng được làm tương thích với người H3 của S307118G03	SEQ.I.D.NO:106	SEQ.I.D.NO:107
Chuỗi nặng được làm tương thích với người H4 của S307118G03	SEQ.I.D.NO:108	SEQ.I.D.NO:109
Chuỗi nặng được làm tương thích với người H5 của S307118G03	SEQ.I.D.NO:110	SEQ.I.D.NO:111

Chuỗi nhẹ được làm tương thích với người L0 của S307118G03	SEQ.I.D.NO:112	SEQ.I.D.NO:113
Chuỗi nhẹ được làm tương thích với người L1 của S307118G03	SEQ.I.D.NO:114	SEQ.I.D.NO:115
Chuỗi nặng biến đổi của chuột của S332121F02	SEQ.I.D.NO:116	SEQ.I.D.NO:117
Chuỗi nặng biến đổi thể khảm của S332121F02	SEQ.I.D.NO:118	SEQ.I.D.NO:119
Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột của S332121F02	SEQ.I.D.NO:120	SEQ.I.D.NO:121
Chuỗi nhẹ biến đổi thể khảm của S332121F02	SEQ.I.D.NO:122	SEQ.I.D.NO:123
Chuỗi nặng biến đổi của chuột của 322110D07	SEQ.I.D.NO:124	SEQ.I.D.NO:125
Chuỗi nặng thể khảm của S322110D07	SEQ.I.D.NO:126	SEQ.I.D.NO:127
Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột của S322110D07	SEQ.I.D.NO:128	SEQ.I.D.NO:129
Chuỗi nhẹ khảm của S322110D07	SEQ.I.D.NO:130	SEQ.I.D.NO:131
Chuỗi nặng biến đổi của chuột của S332126E04	SEQ.I.D.NO:132	SEQ.I.D.NO:133
Chuỗi nặng thể khảm của S332126E04	SEQ.I.D.NO:134	SEQ.I.D.NO:135
Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột của S332126E04	SEQ.I.D.NO:136	SEQ.I.D.NO:137
Chuỗi nhẹ thể khảm của S332126E04	SEQ.I.D.NO:138	SEQ.I.D.NO:139
Chuỗi nặng biến đổi của chuột của S336105A07	SEQ.I.D.NO:140	SEQ.I.D.NO:141
Chuỗi nặng thể khảm của S336105A07	SEQ.I.D.NO:142	SEQ.I.D.NO:143
Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột của S336105A07	SEQ.I.D.NO:144	SEQ.I.D.NO:145
Chuỗi nhẹ khảm của S336105A07	SEQ.I.D.NO:146	SEQ.I.D.NO:147
Chuỗi nặng biến đổi của chuột của S335115G01	SEQ.I.D.NO:148	SEQ.I.D.NO:149
Chuỗi nặng thể khảm của S335115G01	SEQ.I.D.NO:150	SEQ.I.D.NO:151
Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột của S335115G01	SEQ.I.D.NO:152	SEQ.I.D.NO:153

Chuỗi nhẹ thể khảm của S335115G01	SEQ.I.D.NO:154	SEQ.I.D.NO:155
Chuỗi nặng biến đổi của chuột của S335122F05	SEQ.I.D.NO:156	SEQ.I.D.NO:158
Chuỗi nặng thể khảm của S335122F05	SEQ.I.D.NO:158	SEQ.I.D.NO:159
Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột của S335122F05	SEQ.I.D.NO:160	SEQ.I.D.NO:161
Chuỗi nhẹ thể khảm của S335122F05	SEQ.I.D.NO:162	SEQ.I.D.NO:163
CDRH1 của S332121F02	SEQ.I.D.NO: 164	
CDRH2 của S332121F02	SEQ.I.D.NO: 165	
CDRH3 của S332121F02	SEQ.I.D.NO: 166	
CDRL1 của S332121F02	SEQ.I.D.NO: 167	
CDRL2 của S332121F02	SEQ.I.D.NO: 168	
CDRL3 của S332121F02	SEQ.I.D.NO: 169	
CDRH1 của S322110D07	SEQ.I.D.NO: 170	
CDRH2 của S322110D07	SEQ.I.D.NO: 171	
CDRH3 của S322110D07	SEQ.I.D.NO: 172	
CDRL1 của S322110D07	SEQ.I.D.NO: 173	
CDRL2 của S322110D07	SEQ.I.D.NO: 174	
CDRL3 của S322110D07	SEQ.I.D.NO: 175	
CDRH1 của S332126E04	SEQ.I.D.NO: 176	
CDRH2 của S332126E04	SEQ.I.D.NO: 177	
CDRH3 của S332126E04	SEQ.I.D.NO: 178	
CDRL1 của S332126E04	SEQ.I.D.NO: 179	
CDRL2 của S332126E04	SEQ.I.D.NO: 180	
CDRL3 của S332126E04	SEQ.I.D.NO: 181	
CDRH1 của S336105A07	SEQ.I.D.NO: 182	
CDRH2 của S336105A07	SEQ.I.D.NO: 183	
CDRH3 của S336105A07	SEQ.I.D.NO: 184	
CDRL1 của S336105A07	SEQ.I.D.NO: 185	
CDRL2 của S336105A07	SEQ.I.D.NO: 186	
CDRL3 của S336105A07	SEQ.I.D.NO: 187	
CDRH1 của S335115G01	SEQ.I.D.NO: 188	
CDRH2 của S335115G01	SEQ.I.D.NO: 189	
CDRH3 của S335115G01	SEQ.I.D.NO: 190	
CDRL1 của S335115G01	SEQ.I.D.NO: 191	
CDRL2 của S335115G01	SEQ.I.D.NO: 192	
CDRL3 của S335115G01	SEQ.I.D.NO: 193	
CDRH1 của S335122F05	SEQ.I.D.NO: 194	

CDRH2 của S335122F05	SEQ.I.D.NO: 195	
CDRH3 của S335122F05	SEQ.I.D.NO: 196	
CDRL1 của S335122F05	SEQ.I.D.NO: 197	
CDRL2 của S335122F05	SEQ.I.D.NO: 198	
CDRL3 của S335122F05	SEQ.I.D.NO: 199	

Danh mục trình tự

SEQ ID 1 –CDRH1 của CA8
NYWMH

SEQ ID 2 – CDRH2 của CA8
ATYRGHSDTYYNQKFKG

SEQ ID 3 – CDRH3 của CA8
GAIYNGYDVLDN

SEQ ID 4 – CDRL1 của CA8
SASQDISNYLN

SEQ ID 5 – CDRL2 của CA8
YTSNLHS

SEQ ID 6 – CDRL3 của CA8
QQYRKLPWT

SEQ ID 7 – Vùng V_H CA8 (chuột)

EVQLQQSGAVLARPGASVKMSCKGSGYTFTNYWMHWVKQRPGQGLE
WIGATYRGHSDTYYNQKFKGKAKLTAVTSTSTAYMELSSLTNEDSAVY
YCTRGAIYNGYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEQ ID 8 – Vùng V_H CA8 (chuột) (polynucleotit)

GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCGCCGTGCTGGCCAGGCCCGGAG
CTAGCGTGAAGATGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
TACTGGATGCACTGGGTGAAACAGAGGCCCGGCCAGGGACTGGAGT
GGATCGGCGCCACCTACAGGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
GAAGTTCAAGGGCAAGGCCAAGCTGACCGCCGTGACCTCAACCAGC
ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGACCAACGAGGACAGCGCCG
TCTATTACTGCACCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTG
GACAATTGGGGGCCAGGGAACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 9 – Vùng V_L CA8 (chuột)

DIQLTQTTSSLSASLGDRVITSCSASQDISNYLNWYQQKPDGTVELVIYY
TSNLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTIGYLEPEDVATYYCQQYRKLPWTFG
GGSKLEIKR

SEQ ID 10 – Vùng V_L CA8 (chuột) (polynucleotit)

GATATCCAGCTGACCCAGACCACAAGCAGCCTGAGCGCCTCCCTGGG
 CGACAGGGTGACCATTAGCTGCAGCGCCAGCCAGGACATCAGCAAC
 TACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGACGGCACCGTGAGCTCGT
 GATCTACTACACCTCCAACCTGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCT
 CTGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTACAGCCTGACCATCGGCTATCTG
 GAGCCCGAGGACGTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCT
 GCCCTGGACCTTCGGCGGAGGCTCTAAGCTGGAGATTAAGCGT

SEQ ID 11 – V_H J0 được làm tương thích với người của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLE
 WMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVY
 YCARGAIYNGYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEQ ID 12 – V_H J0 được làm tương thích với người của CA8 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
 GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAA
 CTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGGACAGGGCCTGGAG
 TGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACC
 AGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAG
 CACCGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCT
 GTGTATTACTGCGCCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCT
 GGACAACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 13 – V_H J1 được làm tương thích với người của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
 WMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVY
 YCARGAIYNGYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEQ ID 14 – V_H J1 được làm tương thích với người của CA8 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
 GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
 TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGGACAGGGCCTGGAGT

GGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG
 TGTATTACTGCGCCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTG
 GACAACTGGGGGCCAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 15 – V_H J2 được làm tương thích với người của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
 WMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVY
 YCTRGAIFYNGYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEQ ID 16 – V_H J2 được làm tương thích với người của CA8 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
 GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
 TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGT
 GGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG
 TGTATTACTGCACCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTG
 GACAACTGGGGGCCAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 17 – V_H J3 được làm tương thích với người của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKGSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
 WMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVY
 YCTRGAIFYNGYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEQ ID 18 – V_H J3 được làm tương thích với người của CA8 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
 GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
 TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGT
 GGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACACGAGCACCAGC

ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG
TGTATTACTGCACCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTG
GACAACTGGGGCCAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 19 – V_H J4 được làm tương thích với người của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKGSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
WIGATYRGHSDTYYNQKFKGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVY
YCTRGAIFYNGYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEQ ID 20 – V_H J4 được làm tương thích với người của CA8 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGT
GGATCGGCGCCACCTACAGGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
GAAGTTCAAGGGCCGGGCGACCCTCACCGCCGACACGAGCACCAGC
ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG
TGTATTACTGCACCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTG
GACAACTGGGGCCAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 21 – V_H J5 được làm tương thích với người của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKGSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
WMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVY
YCTRGAIFYDGYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEQ ID 22 – V_H J5 được làm tương thích với người của CA8 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGT
GGATGGGCGCCACCTACAGGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
GAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACACGAGCACCAGC
ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG

TGTATTACTGCACCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTG
GACAACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 23 – V_H J6 được làm tương thích với người của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLE
WMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVY
YCARGAIYDGYDVLNWDWGQGLTLVTVSS

SEQ ID 24 – V_H J6 được làm tương thích với người của CA8 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAA
CTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGGACAGGGCCTGGAG
TGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACC
AGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAG
CACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCT
GTGTATTACTGCGCCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCT
GGACAACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 25 – V_H J7 được làm tương thích với người của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
WMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVY
YCARGAIYDGYDVLNWDWGQGLTLVTVSS

SEQ ID 26 – V_H J7 được làm tương thích với người của CA8 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGGACAGGGCCTGGAGT
GGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
GAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGC
ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG
TGTATTACTGCGCCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTG
GACAACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 27 – V_H J8 được làm tương thích với người của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
WMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVY
YCTRGAIYDGYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEQ ID 28 – V_H J8 được làm tương thích với người của CA8 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGT
GGATGGGCGCCACCTACAGGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
GAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGC
ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG
TGTATTACTGCACCAGGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTG
GACAACTGGGGGCCAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 29 – V_H J9 được làm tương thích với người của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKGSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
WIGATYRGHSDTYYNQKFKGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDNAVY
YCTRGAIYDGYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEQ ID 30 – V_H J9 được làm tương thích với người của CA8 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGT
GGATCGGCGCCACCTACAGGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
GAAGTTCAAGGGCCGGGCGACCCTCACCGCCGACACGAGCACCAGC
ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG
TGTATTACTGCACCAGGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTG
GACAACTGGGGGCCAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 31 – V_L M0 được làm tương thích với người của CA8

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYY
 TSNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQ
 GTKLEIKR

SEQ ID 32 – V_L M0 được làm tương thích với người của CA8 (polynucleotit)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGG
 CGACAGGGTGACCATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACT
 ACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT
 GATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGGTTCA
 GCGGAAGCGGCAGCGGCACCGATTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG
 CAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCT
 CCCCTGGACTTTCGGCCAGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGT

SEQ ID 33 – V_L M1 được làm tương thích với người của CA8

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYY
 TSNLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQ
 GTKLEIKR

SEQ ID 34 – V_L M1 được làm tương thích với người của CA8 (polynucleotit)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGG
 CGACAGGGTGACCATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACT
 ACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT
 GATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGGTTCA
 GCGGAAGCGGCAGCGGCACCGATTACACCCTGACCATCTCCAGCCTG
 CAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCT
 CCCCTGGACTTTCGGCCAGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGT

SEQ ID 35 – V_L M2 được làm tương thích với người của CA8

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPELVIYY
 TSNLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQ
 GTKLEIKR

SEQ ID 36 – V_L M2 được làm tương thích với người của CA8 (polynucleotit)

GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGG
 CGACAGGGTGACCATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACT
 ACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCCCCCGAGCTGGT
 GATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGGTTCA
 GCGGAAGCGGCAGCGGCACCGATTACACCCTGACCATCTCCAGCCTG
 CAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCT
 CCCCTGGACTTTCGGCCAGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGT

SEQ ID 37 –BCMA CD33-hBCMA ECD (1-53) TEV-Fc của người

MPLLLLLLPLLWAGALAMLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTP
 PLTCQRYCNASVTNSVKGTNSGENLYFQGDPKSCDKTHTCPPCPAPELL
 GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
 HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
 EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 38 –BCMA CD33-hBCMA ECD (1-53) TEV-Fc của người
 (polynucleotit)

ATGCCGCTGCTGCTACTGCTGCCCCTGCTGTGGGCAGGGGCGCTAGC
 TATGCTGCAGATGGCCGGCCAGTGCAGCCAGAACGAGTACTTCGACA
 GCCTGCTGCACGCCTGCATCCCCTGCCAGCTGAGATGCAGCAGCAAC
 ACACCTCCTCTGACCTGCCAGAGATACTGCAACGCCAGCGTGACCAA
 CAGCGTGAAGGGCACCAACTCCGGAGAGAACCTGTACTTCCAAGGG
 GATCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGC
 ACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCTAAAAC
 CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG
 GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA
 CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG
 GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT
 GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC

AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA
 AGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGG
 ATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
 TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC
 GGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCT
 CCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
 CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA
 CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGGTAAA

SEQ ID 39–BCMA CD33-hBCMA ECD (4-53) TEV-Fc của người

MPLLLLLPLLWAGALAMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLT
 CQRYCNASVTNSVKGTNSGENLYFQGDPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEAL
 HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 40 –BCMA CD33-hBCMA ECD (4-53) TEV-Fc của người
 (polynucleotit)

ATGCCGCTGCTGCTACTGCTGCCCCTGCTGTGGGCAGGGGCGCTAGC
 TATGGCCGGCCAGTGCAGCCAGAACGAGTACTTCGACAGCCTGCTGC
 ACGCCTGCATCCCCTGCCAGCTGAGATGCAGCAGCAACACACCTCCT
 CTGACCTGCCAGAGATACTGCAACGCCAGCGTGACCAACAGCGTGA
 AGGGCACCAACTCCGGAGAGAACCTGTACTTCCAAGGGGATCCCAA
 ATCTTG TGACAAAACACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAC
 TCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGAC
 ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
 CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG
 GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA
 CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG

ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC
 CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC
 CCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
 ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
 CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC
 AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT
 CCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
 AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
 CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID 41–BCMA CD33 BCMA của khỉ cynomolgus ECD (4-52) TEV-Fc của
 Cynomolgous

MPLLLLLPLLWAGALAMARQCSQNEYFDSLLHDCKPCQLRCSSTPPLTC
 QRYCNASMTNSVKGMNSGENLYFQGDPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHIAL
 HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 42 –BCMA CD33 BCMA của khỉ cynomolgus ECD (4-52) TEV-Fc
 của Cynomolgous (polynucleotide)

ATGCCGCTGCTGCTACTGCTGCCCCTGCTGTGGGCAGGGGCGCTAGC
 TATGGCCAGACAGTGCAGCCAGAACGAGTACTTCGACAGCCTGCTGC
 ACGACTGCAAGCCCTGCCAGCTGAGATGCAGCAGCACACCTCCTCTG
 ACCTGCCAGAGATACTGCAACGCCAGCATGACCAACAGCGTGAAGG
 GCATGAACTCCGGAGAGAACCTGTACTTCCAAGGGGATCCCAAATCT
 TGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCT
 GGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTAAACCAAGGACACCC
 TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTG
 AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT

GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC
 AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG
 GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC
 CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC
 GAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
 AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
 GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA
 CTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT
 CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC
 GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC
 GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID 43– Chuỗi nặng được làm tương thích với người J0 của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLE
 WMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVY
 YCARGAIYNGYDVLNDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
 AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
 HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 44 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J0 của CA8
 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
 GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAA
 CTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAG
 TGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACC
 AGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAG

CACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCT
 GTGTATTACTGCGCCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCT
 GGACAACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGC
 ACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCAC
 CAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCC
 CCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGG
 CGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCC
 TGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGAC
 CTACATCTGTAACTGAACCAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC
 AAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCC
 CCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCC
 CCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG
 ACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTT
 CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAG
 CCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT
 GACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGT
 AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAG
 CAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCC
 CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCT
 GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
 AACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGG
 ACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG
 AGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGA
 GGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
 GCAAG

SEQ ID 45– Chuỗi nặng được làm tương thích với người J1 của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
 WMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVY
 YCARGAIYNGYDVLNWDWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT

AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEAL
 HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 46 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J1 của CA8
 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
 GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
 TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGT
 GGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG
 TGTATTACTGCGCCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTG
 GACAACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCA
 CCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACC
 AGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC
 CGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC
 GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCT
 GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACC
 TACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
 AGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCC
 CTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCT
 CCCCAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG
 ACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTT
 CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAG
 CCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT

GACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGT
 AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAG
 CAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCC
 CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCT
 GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
 AACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGG
 ACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG
 AGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGA
 GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
 GCAAG

SEQ ID 47 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J2 của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
 WMGATYRGHSDTYYNQKFGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVY
 YCTRGAIYNGYDVLNWDWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
 AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GQPENNYKTTTPVLDSFGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
 HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 48 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J2 của CA8
 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
 GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
 TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGT
 GGATGGGCGCCACCTACAGGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG

TGTATTACTGCACCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTG
 GACAACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCA
 CCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACC
 AGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC
 CGAACCAGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC
 GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCT
 GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGGCACCCAGACC
 TACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
 AGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCC
 CTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCC
 CCCCAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG
 ACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTT
 CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAG
 CCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT
 GACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGT
 AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAG
 CAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCC
 CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCT
 GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
 AACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGG
 ACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG
 AGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGCTCCGTGATGCACGA
 GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
 GCAAG

SEQ ID 49– Chuỗi nặng được làm tương thích với người J3 của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKGSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
 WMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVY
 YCTRGAIYNGYDVLNWDWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
 AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV

PSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTP E VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 50 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J3 của CA8
(polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGT
GGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
GAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACACGAGCACCAGC
ACCGCCTACATGGAAGT GAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG
TGTATTACTGCACCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTG
GACAACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCA
CCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACC
AGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC
CGAACC GGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCT
GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACC
TACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
AGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCC
CTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCC
CCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG
ACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAG
CCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT
GACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGT

AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAG
 CAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCC
 CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCT
 GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
 AACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGG
 ACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG
 AGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGA
 GGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
 GCAAG

SEQ ID 51 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J4 của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
 WIGATYRGHSDTYYNQKFKGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVY
 YCTRGAIYNGYDVLNWDWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
 AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEAL
 HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 52 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J4 của CA8
 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
 GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
 TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGT
 GGATCGGCGCCACCTACAGGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCCGGGCGACCCTCACCGCCGACACGAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG
 TGTATTACTGCACCAGGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTG

GACAACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCA
 CCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACC
 AGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC
 CGAACCAGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC
 GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCT
 GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGGACCCAGACC
 TACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
 AGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCC
 CTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCC
 CCCCAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG
 ACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTT
 CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAG
 CCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT
 GACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGT
 AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAG
 CAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCC
 CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCT
 GGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
 AACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGG
 ACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG
 AGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGCTCCGTGATGCACGA
 GGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
 GCAAG

SEQ ID 53 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J5 của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKGSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
 WMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVY
 YCTRGAIYDGYDVLNWDWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
 AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP

SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
 HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 54 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J5 của CA8
 (Polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
 GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
 TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGGACAGGGCCTGGAGT
 GGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACACGAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG
 TGTATTACTGCACCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTG
 GACAACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCA
 CCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACC
 AGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC
 CGAACCAGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC
 GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCT
 GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACC
 TACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
 AGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCC
 CTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCC
 CCCCAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG
 ACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTT
 CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAG
 CCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT
 GACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGT
 AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAG

CAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCC
 CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCT
 GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
 AACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGG
 ACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG
 AGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGA
 GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
 GCAAG

SEQ ID 55 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J6 của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLE
 WMGATYRGHSPTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVY
 YCARGAIYDGYDVLNWDGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
 AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTV
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEAL
 HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 56 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J6 của CA8
 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
 GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAA
 CTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAG
 TGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACC
 AGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAG
 CACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCT
 GTGTATTACTGCGCCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCT
 GGACAACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGC

ACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCAC
 CAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCC
 CCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGG
 CGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCC
 TGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGAC
 CTACATCTGTAACTGAACCAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC
 AAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCC
 CCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTCTGTTCC
 CCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG
 ACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTT
 CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAG
 CCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT
 GACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGT
 AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAG
 CAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCC
 CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCT
 GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
 AACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGG
 ACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG
 AGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGA
 GGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
 GCAAG

SEQ ID 57 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J7 của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
 WMGATYRGHSPTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVY
 YCARGAIYDGYDVLNWDGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
 AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN

AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 58 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J7 của CA8
(polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGT
GGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
GAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGC
ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG
TGTATTACTGCGCCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTG
GACAACTGGGGCCAGGGCACAAGTGAACCGTGTCCAGCGCCAGCA
CCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACC
AGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC
CGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCT
GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACC
TACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
AGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCC
CTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCC
CCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG
ACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAG
CCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT
GACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGT
AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAG
CAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCC

CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCT
 GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
 AACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGG
 ACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG
 AGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGA
 GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
 GCAAG

SEQ ID 59 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J8 của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
 WMGATYRGHSPTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVY
 YCTRGAIYDGYDVLNWDWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
 AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
 GQPENNYKTTTPVLDSFGSFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
 HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 60 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J8 của CA8
 (polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
 GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
 TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGT
 GGATGGGCGCCACCTACAGGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG
 TGTATTACTGCACCAGGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTG
 GACAACTGGGGGCCAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCA
 CCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACC

AGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC
 CGAACCGGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC
 GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCT
 GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACC
 TACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
 AGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCC
 CTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTTCTTCCC
 CCCCAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG
 ACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTT
 CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAG
 CCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT
 GACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGT
 AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAG
 CAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCC
 CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCT
 GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
 AACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGG
 ACAGCGATGGCAGCTTCTTCTTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG
 AGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCTGCTCCGTGATGCACGA
 GGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
 GCAAG

SEQ ID 61 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J9 của CA8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKGSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLE
 WIGATYRGHSDTYYNQKFKGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVY
 YCTRGAIYDGYDVLNWDWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
 AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
 AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 62 – Chuỗi nặng được làm tương thích với người J9 của CA8
(polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCA
GCTCCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
TACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGT
GGATCGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCA
GAAGTTCAAGGGCCGGGCGACCCTCACCGCCGACACGAGCACCAGC
ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTG
TGTATTACTGCACCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTG
GACAACTGGGGCCAGGGCACAAGTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCA
CCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACC
AGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC
CGAACCAGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCT
GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACC
TACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
AGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCC
CTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCC
CCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG
ACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAG
CCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT
GACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGT
AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAG
CAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCC
CCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCT

GGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC
 AACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGG
 ACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAG
 AGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGA
 GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
 GCAAG

SEQ ID 63 – Chuỗi nhẹ được làm tương thích với người M0 của CA8

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYY
 TSNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQ
 GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
 VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
 QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 64 – Chuỗi nhẹ được làm tương thích với người M0 của CA8
 (polynucleotit)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGG
 CGACAGGGTGACCATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACT
 ACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT
 GATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGGTTCA
 GCGGAAGCGGCAGCGGCACCGATTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTG
 CAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCT
 CCCCTGGACTTTCGGCCAGGGCACCAAAGTGGAGATCAAGCGTACGG
 TGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTG
 AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCC
 CCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGC
 GGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCA
 CCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAG
 AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG
 CCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID 65 – Chuỗi nhẹ được làm tương thích với người M1 của CA8

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYY
 TSNLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQ
 GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
 VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
 QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 66 – Chuỗi nhẹ được làm tương thích với người M1 của CA8
 (polynucleotit)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTG
 CGACAGGGTGACCATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACT
 ACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT
 GATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGGTTCA
 GCGGAAGCGGCAGCGGCACCGATTACACCCTGACCATCTCCAGCCTG
 CAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCT
 CCCCTGGACTTTCGGCCAGGGCACCAAAGCTGGAGATCAAGCGTACGG
 TGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTG
 AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCC
 CCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGC
 GGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCA
 CCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAG
 AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG
 CCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID 67 – Chuỗi nhẹ được làm tương thích với người M2 của CA8

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPELVIYY
 TSNLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQ
 GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
 VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
 QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 68 – Chuỗi nhẹ được làm tương thích với người M2 của CA8
 (polynucleotit)

GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGG
 CGACAGGGTGACCATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACT
 ACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCCCCCGAGCTGGT
 GATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGGTTCA
 GCGGAAGCGGCAGCGGCACCGATTACACCCTGACCATCTCCAGCCTG
 CAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCT
 CCCCTGGACTTTCGGCCAGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGTACGG
 TGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTG
 AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCC
 CCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGC
 GGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCA
 CCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAG
 AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG
 CCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID 69 - Chuỗi nặng biến đổi của chuột S307118G03

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWI
 GEIYPNNGGITYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCA
 NGYEFVYWGQGLVTVSA

SEQ ID 70 - Chuỗi nặng biến đổi của chuột S307118G03 (trình tự ADN)

GAGGTCCAGTTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGC
 TTCAGTGAAGATATCCTGTAAGGCTTCTGGATACACATTCCTGACT
 ACTACATGAAGTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTG
 GATTGGAGAGATTTATCCTAATAATGGTGGTATTACCTACAACCAGA
 AGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACA
 GCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTA
 TTA CTGTGCAAATGGTTACGAGTTTGT TTTACTGGGGCCAAGGGACTC
 TGGTCACTGTCTCTGCA

SEQ ID 71 - Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột S307118G03

DIQMTQTASSLSASLGDRV TISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYY
TSSLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYCQQYSKLPWTFGG
GTKLEIKR

SEQ ID 72 - Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột S307118G03 (trình tự ADN)

GATATCCAGATGACACAGACTGCATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGG
AGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGTGCAAGTCAGGGCATTAGCAATT
ATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTTAAACTCCTG
ATCTATTACACATCAAGTTTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTTCAG
TGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTATTCTCTCACCATCAGCAACCTGG
AACCTGAAGATATTGCCACTTACTATTGTCAGCAGTATAGTAAGCTT
CCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAACGG

SEQ ID 73 - Chuỗi nặng khảm S307118G03

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWI
GEIYPNNGGITYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCA
NGYEFVYWQGTLVTVSAAKTTAPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPGK

SEQ ID 74 - Chuỗi nặng khảm S307118G03 (trình tự ADN)

GAGGTCCAGTTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGC
TTCAGTGAAGATATCCTGTAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACT
ACTACATGAAGTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTG
GATTGGAGAGATTTATCCTAATAATGGTGGTATTACCTACAACCAGA
AGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACA

GCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTA
TTACTGTGCAAATGGTTACGAGTTTGTTTACTGGGGCCAAGGGACTC
TGGTCACTGTCTCTGCAGCCAAAACAACAGCCCCCAGCGTGTTCCCC
CTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCGGCACAGCCGCCCTGG
GCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCCCTGG
AACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCT
GCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
AGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAA
GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGT
GACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGG
AGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGA
TGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGC
CACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
AGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAG
CACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGC
TGAAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCC
TGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGA
GAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAA
GAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATA
CAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGT
ACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGT
GTTCACTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCC
AGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 75 - Chuỗi nhẹ khảm S307118G03

DIQMTQTASSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYY
TSSLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYCQQYSKLPWTFGG
GTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK

VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLTKADYEEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 76 - Chuỗi nhẹ khảm S307118G03 (trình tự ADN)

GATATCCAGATGACACAGACTGCATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGG
AGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGTGCAAGTCAGGGCATTAGCAATT
ATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTG
ATCTATTACACATCAAGTTTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTTCAG
TGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTATTCTCTACCATCAGCAACCTGG
AACCTGAAGATATTGCCACTTACTATTGTCAGCAGTATAGTAAGCTT
CCGTGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAGCTGAAACGTACGG
TGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTG
AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCC
CCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGC
GGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCA
CCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAG
AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG
CCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID 77 - Chuỗi nặng biến đổi H0 được làm tương thích với người
S307118G03

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYYMKWVRQAPGQGLEW
MGEIYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYC
ARGYEFVYWGQGTLVTVSS

SEQ ID 78 - Chuỗi nặng biến đổi H0 được làm tương thích với người
S307118G03 (trình tự ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCT
CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCGGCACCTTCAGCGA
CTACTACATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAG
TGGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACC

AGAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAG
 CACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCC
 GTGTACTACTGCGCCAGGGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGG
 CACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 79 - Chuỗi nặng biến đổi H1 được làm tương thích với người
 S307118G03

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYMKWVRQAPGQGLE
 WMGEIYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYY
 CARGYEFVYWGQGTLVTVSS

SEQ ID 80 - Chuỗi nặng biến đổi H1 được làm tương thích với người
 S307118G03 (trình tự ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCT
 CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGAC
 TACTACATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGT
 GGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG
 TGTACTACTGCGCCAGGGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGC
 ACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 81 - Chuỗi nặng biến đổi H2 được làm tương thích với người
 S307118G03

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYMKWVRQAPGQGLE
 WMGEIYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYY
 CANGYEFVYWGQGTLVTVSS

SEQ ID 82 - Chuỗi nặng biến đổi H2 được làm tương thích với người
 S307118G03 (trình tự ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCT
 CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGAC

TACTACATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGT
 GGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG
 TGTACTACTGCGCCAACGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGC
 AACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 83 - Chuỗi nặng biến đổi H3 được làm tương thích với người
 S307118G03

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYMKWVRQAPGQGLE
 WIGEIYPNNGGITYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYY
 CANGYEFVYWGQGTLVTVSS

SEQ ID 84 - Chuỗi nặng biến đổi H3 được làm tương thích với người
 S307118G03 (trình tự ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCT
 CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGAC
 TACTACATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGT
 GGATAGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCAGGGCGACCCTCACCGTCGACAAAAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG
 TGTACTACTGCGCCAACGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGC
 AACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 85 - Chuỗi nặng biến đổi H4 được làm tương thích với người
 S307118G03

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYMKWVRQAPGQGLE
 WMGEIYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYY
 CADGYEFVYWGQGTLVTVSS

SEQ ID 86 - Chuỗi nặng biến đổi H4 được làm tương thích với người
 S307118G03 (trình tự ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCT
 CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGAC
 TACTACATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGT
 GGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG
 TGTACTACTGCGCCGACGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGC
 AACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 87 - Chuỗi nặng biến đổi H5 được làm tương thích với người
 S307118G03

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYMKWVRQAPGQGLE
 WIGEIYPNNGGITYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYY
 CANGYEFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID 88 - Chuỗi nặng biến đổi H5 được làm tương thích với người
 S307118G03 (trình tự ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCT
 CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGAC
 TACTACATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGT
 GGATAGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCAGGGCGACCCTCACCGTCGACAAAAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG
 TGTACTACTGCGCCAACGGCTACGAGTTCGACTATTGGGGCCAGGGC
 AACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 89 - Chuỗi nhẹ biến đổi L0 được làm tương thích với người
 S307118G03

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYY
 TSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSKLPWTFGQ
 GTKLEIKR

SEQ ID 90 - Chuỗi nhẹ biến đổi L0 được làm tương thích với người
S307118G03 (trình tự ADN)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCAAGCCTGAGCGCCAGCGTGG
GCGACAGGGTGACTATCACCTGCAGCGCCTCCCAGGGCATCAGCAAC
TACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCT
GATCTACTACACCAGCAGCCTGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCT
CCGGCAGCGGCAGCGGAACCGACTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTC
CAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAGCT
GCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGT

SEQ ID 91 - Chuỗi nhẹ biến đổi L1 được làm tương thích với người
S307118G03

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYY
TSSLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSKLPWTFGQ
GTKLEIKR

SEQ ID 92 - Chuỗi nhẹ biến đổi L1 được làm tương thích với người
S307118G03 (trình tự ADN)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCAAGCCTGAGCGCCAGCGTGG
GCGACAGGGTGACTATCACCTGCAGCGCCTCCCAGGGCATCAGCAAC
TACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCT
GATCTACTACACCAGCAGCCTGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCT
CCGGCAGCGGCAGCGGAACCGACTACACCCTGACCATTAGCAGCCTC
CAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAGCT
GCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGT

SEQ ID 93 - CDRH1 S307118G03

DYYMK

SEQ ID 94 - CDRH2 S307118G03

EIYPNNGGITYNQKFKG

SEQ ID 95 - CDRH3 S307118G03

GYEFVY

SEQ ID 96 - CDRL1 S307118G03

SASQGISNYLN

SEQ ID 97 - CDRL2 S307118G03

YTSSLHS

SEQ ID 98 - CDRL3 S307118G03

QQYSKLPWT

SEQ ID 99 - H5 CDRH3 được làm tương thích với người S307118G03

GYEFDY

SEQ ID 100 - Chuỗi nặng H0 được làm tương thích với người S307118G03

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYYMKWVRQAPGQGLEW
MGEIYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYC
ARGYEFVYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV MHEALHNHYTQKS
LSLSPGK

SEQ ID 101 - Chuỗi nặng H0 được làm tương thích với người S307118G03
(polynucleotit)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCT
CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCGGCACCTTCAGCGA
CTACTACATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAG
TGGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACC

AGAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAG
CACCGCCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCC
GTGTACTACTGCGCCAGGGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGG
CACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGT
TCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGC
CCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGT
CCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCC
GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT
GCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACTGAACC
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAG
CTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGC
TGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACC
CTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGT
GAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
GTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACA
ACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAT
TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCC
TGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCC
AGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGAC
CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAA
CTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCC
TGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
CGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 102 - Chuỗi nặng H1 được làm tương thích với người S307118G03

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFDYYMKWVRQAPGQGLE
WMGEIYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYY
CARGYEFVYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLV

KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
 PKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQK
 SLSLSPGK

SEQ ID 103 - Chuỗi nặng H1 được làm tương thích với người S307118G03
 (trình tự ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCT
 CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGAC
 TACTACATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGT
 GGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG
 TGTACTACTGCGCCAGGGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGC
 AACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
 CCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCGGCGGCACAGCCGCC
 CTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTC
 CTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG
 TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
 CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCA
 CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGC
 TGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCT
 GGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCCTAAGGACACCC
 TGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTG
 AGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
 TGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAA
 CAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT

GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCT
 GCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCC
 AGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGAC
 CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCA
 GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAA
 CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCC
 TGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
 CGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
 CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 104 - Chuỗi nặng H2 được làm tương thích với người S307118G03

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMKWVRQAPGQGLE
 WMGEIYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYY
 CANGYEFVYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
 KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
 PKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSFGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
 SLSLSPGK

SEQ ID 105 - Chuỗi nặng H2 được làm tương thích với người S307118G03
 (trình tự ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCT
 CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGAC
 TACTACATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGT
 GGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGGCATCACCTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG
 TGTACTACTGCGCCAACGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGC

ACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
CCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCC
CTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTC
CTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG
TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACTGAACCA
CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGC
TGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCT
GGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCC
TGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTG
AGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAA
CAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT
GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCT
GCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCC
AGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGAC
CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAA
CTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCC
TGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
CGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 106 - Chuỗi năng H3 được làm tương thích với người S307118G03

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFRTDYYMKWVRQAPGQGLE
WIGEIYPNNGGITYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYY
CANGYEFVYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE

QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQK
 SLSLSPGK

SEQ ID 107 - Chuỗi nặng H3 được làm tương thích với người S307118G03
 (trình tự ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCT
 CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGAC
 TACTACATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGT
 GGATAGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCAGGGCGACCCTCACCGTCGACAAAAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG
 TGTACTACTGCGCCAACGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGC
 AACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
 CCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCGGCGGCACAGCCGCC
 CTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTC
 CTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG
 TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
 CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCA
 CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGC
 TGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCT
 GGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCACCCCAAGCCTAAGGACACCC
 TGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTG
 AGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
 TGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAA
 CAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT
 GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCT
 GCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCC
 AGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGAC

CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCA
 GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAA
 CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCC
 TGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
 CGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
 CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 108 - Chuỗi nặng H4 được làm tương thích với người S307118G03

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYMKWVRQAPGQGLE
 WMGEIYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED
 TAVYY
 CADGYEFVYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
 KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
 PKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSDGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
 SLSLSPGK

SEQ ID 109 - Chuỗi nặng H4 được làm tương thích với người S307118G03
 (trình tự ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCT
 CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGAC
 TACTACATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGT
 GGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGGCATCACCTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG
 TGTACTACTGCGCCGACGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGC
 AACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
 CCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCC
 CTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTC

CTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG
 TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
 CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCA
 CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGC
 TGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCT
 GGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCTCCCCCAAGCCTAAGGACACCC
 TGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTG
 AGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
 TGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAA
 CAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT
 GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCT
 GCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCC
 AGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGAC
 CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCA
 GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAA
 CTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCC
 TGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
 CGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
 CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 110 - Chuỗi nặng H5 được làm tương thích với người S307118G03

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFDYYMKWVRQAPGQGLE
 WIGEIYPNNGGITYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYY
 CANGYEFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLV
 KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
 TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
 PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY

KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK

SEQ ID 111 - Chuỗi nặng H5 được làm tương thích với người S307118G03
(trình tự ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCT
CCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGAC
TACTACATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGT
GGATAGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACCA
GAAGTTCAAGGGCAGGGCGACCCTCACCGTCGACAAAAGCACCAGC
ACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCG
TGTAATACTGCGCCAACGGCTACGAGTTCGACTATTGGGGCCAGGGC
ACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT
CCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCGGCGGCACAGCCGCC
CTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTC
CTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG
TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCA
CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGC
TGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCT
GGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCCTAAGGACACCC
TGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTG
AGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAA
CAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT
GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCT
GCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCC
AGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGAC
CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAA

CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCC
 TGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA
 CGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA
 CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 112 - Chuỗi nhẹ L0 được làm tương thích với người S307118G03

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYY
 TSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSKLPWTFGQ
 GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
 VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTH
 QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 113 - Chuỗi nhẹ L0 được làm tương thích với người S307118G03 (trình
 tự ADN)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCAAGCCTGAGCGCCAGCGTGG
 GCGACAGGGTGACTATCACCTGCAGCGCCTCCCAGGGCATCAGCAAC
 TACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCT
 GATCTACTACACCAGCAGCCTGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCT
 CCGGCAGCGGCAGCGGAACCGACTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTC
 CAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAGCT
 GCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGTACG
 GTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCT
 GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACC
 CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAG
 CGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCC
 ACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA
 GAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCA
 GCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID 114 - Chuỗi nhẹ L1 được làm tương thích với người S307118G03

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASQGISNYLWNWYQQKPGKAPKLLIYY
 TSSLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSKLPWTFGQ
 GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
 VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACEVTH
 QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 115 - Chuỗi nhẹ L1 được làm tương thích với người S307118G03 (trình tự ADN)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCAAGCCTGAGCGCCAGCGTGG
 GCGACAGGGTGACTATCACCTGCAGCGCCTCCCAGGGCATCAGCAAC
 TACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCT
 GATCTACTACACCAGCAGCCTGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGGTTCT
 CCGGCAGCGGCAGCGGAACCGACTACACCCTGACCATTAGCAGCCTC
 CAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAGCT
 GCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGTACG
 GTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCT
 GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACC
 CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAG
 CGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCC
 ACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA
 GAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCA
 GCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID 116 - Chuỗi nặng biến đổi của chuột S332121F02

EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCEASGYTFTDYIMNWVKQSHGKTLEW
 IGVINPYNGGTDYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYC
 ARSVYDYPFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID 117 Chuỗi nặng biến đổi của chuột S332121F02 (trình tự ADN)

GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCCGTGCTGGTGAAGCCTGGAG
 CCAGCGTGAAAATGAGCTGCGAAGCCAGCGGCTACACCTTCACCGAC

TACTACATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCACGGCAAGACCCTGGAGT
 GGATCGGCGTGATCAACCCCTACAACGGGGGCACCGACTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCAAGGCCACTCTGACCGTGGACAAGAGCTCCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAACAGCCTCACCTCTGAGGACAGCGCCGT
 CTATTACTGCGCCAGGAGCGTGTACGACTACCCCTTCGACTACTGGG
 GCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 118 - Chuỗi nặng khảm S332121F02

EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCEASGYTFTDYIMNWVKQSHGKTLEW
 IGVINPYNGGTDYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYC
 ARSVYDYPFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGC
 LVKDYPPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
 TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
 EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
 GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVSMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK

SEQ ID 119 - Chuỗi nặng khảm S332121F02 (trình tự ADN)

GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCCGTGCTGGTGAAGCCTGGAG
 CCAGCGTGAAAATGAGCTGCGAAGCCAGCGGCTACACCTTCACCGAC
 TACTACATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCACGGCAAGACCCTGGAGT
 GGATCGGCGTGATCAACCCCTACAACGGGGGCACCGACTACAACCA
 GAAGTTCAAGGGCAAGGCCACTCTGACCGTGGACAAGAGCTCCAGC
 ACCGCCTACATGGAAGTGAACAGCCTCACCTCTGAGGACAGCGCCGT
 CTATTACTGCGCCAGGAGCGTGTACGACTACCCCTTCGACTACTGGG
 GCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCC
 CAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCGGCGGCA
 CAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG
 ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT

CCCC GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGG
 TGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAAC
 GTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGC
 CCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCC
 GAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAA
 GGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGG
 TGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTG
 GACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGC
 AGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC
 CAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACA
 AGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGG
 CCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATG
 AGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTC
 TACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCG
 AGAACA ACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAG
 CTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGC
 AGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAT
 CACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 120 - Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột S332121F02

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKL
 LIYAASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSIEDPRT
 FGGGTKLEIK

SEQ ID 121 - Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột S332121F02 (Trình tự ADN)

GACATCGTCCTGACCCAGAGCCCCGCCAGCCTGGCCGTGAGCCTGGG
 CCAGAGGGCCACAATCAGCTGCAGGGCCTCTGAGTCCGTGAGCATCC
 ACGGCACCCACCTGATGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCT
 CCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGGAGAGCGGCGTGCC
 CGCTAGGTTTCAGCGGAAGCGGCAGCGAGACCGACTTCACCCTGAAC
 ATCCACCCCGTGGAGGAGGAAGACGCCGCCACCTACTTCTGCCAGCA

GAGCATCGAGGACCCCAGGACCTTCGGCGGGGGGCACCAAGCTCGAG
ATTAAGCGT

SEQ ID 122 - Chuỗi nhẹ khảm S332121F02

MGWSCILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIH
GTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHP
VEEEDAATYFCQQSIEDPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 123 - Chuỗi nhẹ khảm S332121F02 (trình tự ADN)

ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGCCACCGGC
GTGCACAGCGACATCGTCCTGACCCAGAGCCCCGCCAGCCTGGCCGT
GAGCCTGGGCCAGAGGGCCACAATCAGCTGCAGGGCCTCTGAGTCC
GTGAGCATCCACGGCACCCACCTGATGCACTGGTATCAGCAGAAGCC
CGGCCAGCCTCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGGAGA
GCGGCGTGCCCGCTAGGTTTCAGCGGAAGCGGCAGCGAGACCGACTT
CACCTGAACATCCACCCCGTGGAGGAGGAAGACGCCGCCACCTACT
TCTGCCAGCAGAGCATCGAGGACCCCAGGACCTTCGGCGGGGGGCAC
CAAGCTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCT
TCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGT
GTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGA
AGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGAC
CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTG
ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTG
AGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC
CGGGGCGAGTGC

SEQ ID 124 - Chuỗi nặng biến đổi của chuột S322110D07

EVQLQQSGPELVKPGTSVKIPCKTSGYIFTDYSIDWVKQSHGKSLEWIGD
IDPNYGDPIYNHKFKGKATLTVDRSSSTAYMELRSLTSEDNAVYFCARR
ATGTDWFAFWGQGTLVTVSS

SEQ ID 125 - Chuỗi nặng biến đổi của chuột S322110D07 (trình tự ADN)

GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCCGAGCTGGTGAAACCCGGCA
CCAGCGTGAAGATCCCCTGCAAGACCTCTGGCTACATCTTCACCGAC
TACAGCATCGACTGGGTGAAGCAGAGCCACGGCAAGTCTCTGGAGT
GGATTGGGGACATCGACCCCAACTACGGCGACCCCATCTACAACCAC
AAGTTCAAGGGCAAGGCCACCCTGACCGTGGACAGGAGCAGCAGCA
CCGCCTACATGGAACCTCAGGAGCCTGACCAGCGAGGACACCGCCGT
GTATTTTTGCGCCAGGAGGGCCACCGGCACTGATTGGTTCGCCTTCTG
GGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 126 - Chuỗi nặng khảm S322110D07

EVQLQQSGPELVKPGTSVKIPCKTSGYIFTDYSIDWVKQSHGKSLEWIGD
IDPNYGDPIYNHKFKGKATLTVDRSSSTAYMELRSLTSEDNAVYFCARR
ATGTDWFAFWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHENHHTQK
SLSLSPGK

SEQ ID 127 - Chuỗi nặng khảm S322110D07 (trình tự ADN)

GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCCGAGCTGGTGAAACCCGGCA
CCAGCGTGAAGATCCCCTGCAAGACCTCTGGCTACATCTTCACCGAC
TACAGCATCGACTGGGTGAAGCAGAGCCACGGCAAGTCTCTGGAGT
GGATTGGGGACATCGACCCCAACTACGGCGACCCCATCTACAACCAC
AAGTTCAAGGGCAAGGCCACCCTGACCGTGGACAGGAGCAGCAGCA
CCGCCTACATGGAACCTCAGGAGCCTGACCAGCGAGGACACCGCCGT
GTATTTTTGCGCCAGGAGGGCCACCGGCACTGATTGGTTCGCCTTCTG
GGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGC

CCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACACAGCGGCGG
CACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGG
TGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC
TCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT
GGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTA
ACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGA
GCCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCC
CCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCT
AAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGT
GGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTAC
GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGG
AGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTG
CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCA
ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAA
GGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGA
GATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGG
CTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGC
CCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGC
AGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCA
GCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA
ATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 128 - Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột S322110D07

DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYNNLAWYQQKQGKSPQLLVY
AATILADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLSGDFGTYYCQHFWGTPITFG
AGTKLELKR

SEQ ID 129 - Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột S322110D07 (trình tự ADN)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCGCTAGCCTCAGCGTGTCCGTTCGG
CGAGACCGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCGAGAACATCTACAAC
AACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCAGGGCAAAAGCCCCCAGCTGC

TGGTGTACGCCGCCACCATTTCTGGCCGACGGCGTGCCCAGCAGGTTC
TCTGGAAGCGGCAGCGGCACCCAGTACAGCCTGAAGATCAACAGCC
TGCAGAGCGGGGACTTCGGCACCTACTACTGCCAGCACTTCTGGGGC
ACTCCCCTGACCTTCGGAGCCGGCACCAAGCTGGAGCTGAAGCGT

SEQ ID 130 - Chuỗi nhẹ khảm S322110D07

DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYNNLAWYQQKQGKSPQLLVY
AATILADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLSGDFGTYYCQHFHWGTPLTFG
AGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACEVT
HQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 131 - Chuỗi nhẹ khảm S322110D07 (trình tự ADN)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCGCTAGCCTCAGCGTGTCCGTCCG
CGAGACCGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCGAGAACATCTACAAC
AACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCAGGGCAAAAGCCCCCAGCTGC
TGGTGTACGCCGCCACCATTTCTGGCCGACGGCGTGCCCAGCAGGTTC
TCTGGAAGCGGCAGCGGCACCCAGTACAGCCTGAAGATCAACAGCC
TGCAGAGCGGGGACTTCGGCACCTACTACTGCCAGCACTTCTGGGGC
ACTCCCCTGACCTTCGGAGCCGGCACCAAGCTGGAGCTGAAGCGTAC
GGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGC
TGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTAC
CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGA
GCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTC
CACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACG
AGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCC
AGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID 132 – Chuỗi nặng biến đổi của chuột S332126E04

QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTNYWMHWVKQRPGQGLE
WIGIIHPNSGSTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYC
ARGIYDYPFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID 133 – Chuỗi nặng biến đổi của chuột S332126E04 (trình tự ADN)

CAGGTGCAGCTCCAGCAGCCCGGAGCCGAAGTGGTGAAGCCCGGAG
CCAGCGTCAAAGTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
TACTGGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCCGGCCAGGGCCTGGAGT
GGATCGGCATCATCCACCCCAACAGCGGGAGCACCAACTACAACGA
GAAGTTCAAGAGCAAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGAGCAGCAGC
ACTGCCTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACCAGCGAGGACAGCGCTGT
GTACTACTGCGCCAGGGGCATCTACGACTACCCCTTCGCCTATTGGG
GCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 134 - Chuỗi nặng khảm S332126E04

QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTNYWMHWVKQRPGQGLE
WIGIIHPNSGSTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYC
ARGIYDYPFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGC
LVKDYPFEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

SEQ ID 135 - Chuỗi nặng khảm S332126E04 (trình tự ADN)

CAGGTGCAGCTCCAGCAGCCCGGAGCCGAAGTGGTGAAGCCCGGAG
CCAGCGTCAAAGTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAAC
TACTGGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCCGGCCAGGGCCTGGAGT
GGATCGGCATCATCCACCCCAACAGCGGGAGCACCAACTACAACGA
GAAGTTCAAGAGCAAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGAGCAGCAGC
ACTGCCTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACCAGCGAGGACAGCGCTGT
GTACTACTGCGCCAGGGGCATCTACGACTACCCCTTCGCCTATTGGG
GCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCC

CAGCGTGTTCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCA
 CAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG
 ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT
 CCCC GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGG
 TGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAAC
 GTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGC
 CCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCC
 GAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAA
 GGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGG
 TGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTG
 GACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGC
 AGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC
 CAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACA
 AGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGG
 CCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATG
 AGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTC
 TACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCG
 AGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAG
 CTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGC
 AGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAT
 CACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 136 – Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột S332126E04

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKL
 LIYAASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSIEDPYT
 FGGGTKLEIKR

SEQ ID 137 – Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột S332126E04 (trình tự ADN)

GACATCGTGCTGACCCAGTCTCCCGCTAGCCTGGCCGTGTCTCTGGG
 CCAGAGGGCCACAATCAGCTGCAGGGCCAGCGAGAGCGTCAGCATT
 CACGGCACCCACCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCC

TCCCAAGCTCCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGGAAAGCGGAGTGC
 CCGCCAGGTTCAGCGGCAGCGGCTCCGAGACCGACTTCACCCTGAAC
 ATCCACCCCGTGGAGGAGGAGGACGCCGCCACCTACTTCTGCCAGCA
 GAGCATCGAGGACCCCTACACCTTCGGCGGGCGGCACCAAGCTGGAG
 ATCAAGCGTSEQ

ID 138 - Chuỗi nhẹ khảm S332126E04

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKL
 LIYAASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSIEDPYT
 FGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
 WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
 VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 139 - Chuỗi nhẹ khảm S332126E04 (trình tự ADN)

GACATCGTGCTGACCCAGTCTCCCGCTAGCCTGGCCGTGTCTCTGGG
 CCAGAGGGCCACAATCAGCTGCAGGGCCAGCGAGAGCGTCAGCATT
 CACGGCACCCACCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCC
 TCCCAAGCTCCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGGAAAGCGGAGTGC
 CCGCCAGGTTCAGCGGCAGCGGCTCCGAGACCGACTTCACCCTGAAC
 ATCCACCCCGTGGAGGAGGAGGACGCCGCCACCTACTTCTGCCAGCA
 GAGCATCGAGGACCCCTACACCTTCGGCGGGCGGCACCAAGCTGGAG
 ATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAG
 CGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGA
 ACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA
 TGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGAC
 AGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAA
 GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCAC
 CAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGGCGAGTG
 C

SEQ ID 140 – Chuỗi nặng biến đổi của chuột S336105A07

EVKLLQSGGGLVQPGGSLKLSCAASGIDFSRYWMSWVRRAPGKGLEWI
 GEINPDRSTINYAPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDALYYCAV
 FYYDYEAMDYWGQGTSTVTVSS

SEQ ID 141 – Chuỗi nặng biến đổi của chuột S336105A07 (trình tự ADN)

GAGGTGAAGCTTCTCCAGTCTGGAGGTGGCCTGGTGCAGCCTGGAGG
 ATCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGAATCGATTTTAGTAGAT
 ACTGGATGAGTTGGGTTCGGCGGGCTCCAGGGAAAGGACTAGAAATG
 GATTGGAGAAATTAATCCAGATAGGAGTACAATCAACTATGCACCAT
 CTCTAAAGGATAAATTCATCATCTCCAGAGACAACGCCAAAAATACG
 CTGTACCTGCAAATGAGCAAAGTGAGATCTGAGGACACAGCCCTTTA
 TTA CTGTGCAGTTTTCTACTATGATTACGAGGGTGCTATGGACTACTG
 GGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID 142 - Chuỗi nặng khảm S336105A07

EVKLLQSGGGLVQPGGSLKLSCAASGIDFSRYWMSWVRRAPGKGLEWI
 GEINPDRSTINYAPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDALYYCAV
 FYYDYEAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTAPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
 CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
 GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
 PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
 KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHY
 TQKSLSLSPGK

SEQ ID 143 - Chuỗi nặng khảm S336105A07 (trình tự ADN)

GAGGTGAAGCTTCTCCAGTCTGGAGGTGGCCTGGTGCAGCCTGGAGG
 ATCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGAATCGATTTTAGTAGAT
 ACTGGATGAGTTGGGTTCGGCGGGCTCCAGGGAAAGGACTAGAAATG
 GATTGGAGAAATTAATCCAGATAGGAGTACAATCAACTATGCACCAT
 CTCTAAAGGATAAATTCATCATCTCCAGAGACAACGCCAAAAATACG

CTGTACCTGCAAATGAGCAAAGTGAGATCTGAGGACACAGCCCTTTA
TTACTGTGCAGTTTTTCTACTATGATTACGAGGGTGCTATGGACTACTG
GGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACAACAGCCC
CCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGC
ACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
GACCGTGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCT
TCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAA
CGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAG
CCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCC
CGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCCTA
AGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTG
GTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGT
GGACGGCGTGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAG
CAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA
CCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAAC
AAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGG
GCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGAT
GAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTT
CTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCC
GAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCA
GCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAG
CAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA
TCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 144 – Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột S336105A07

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALI
YSASYRFSGVPRFTGSGSGTDFLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSEFPFTF
GSGTKLEIKR

SEQ ID 145 – Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột S336105A07 (trình tự ADN)

GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGG
 AGACAGGGTCAGCGTCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGATACT
 AATGTAGCCTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAATCTCCTAAAGCACT
 GATTTACTCGGCATCCTACCGGTTTCAGTGGAGTCCCTGATCGCTTCAC
 AGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGTGC
 AGTCTGAAGACTTGGCAGAGTATTTCTGTCAGCAATATAACAGCTTT
 CCATTCACGTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAACGT

SEQ ID 146 - Chuỗi nhẹ khảm S336105A07

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALI
 YSASYRFSGVPRFTGSGSGTDFLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSFPFTF
 GSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
 KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVT
 HQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 147 - Chuỗi nhẹ khảm S336105A07 (trình tự ADN)

GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGG
 AGACAGGGTCAGCGTCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGATACT
 AATGTAGCCTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAATCTCCTAAAGCACT
 GATTTACTCGGCATCCTACCGGTTTCAGTGGAGTCCCTGATCGCTTCAC
 AGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGTGC
 AGTCTGAAGACTTGGCAGAGTATTTCTGTCAGCAATATAACAGCTTT
 CCATTCACGTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAACGTACGGT
 GGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGA
 AGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCC
 CGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCG
 GCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCAC
 CTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAG
 AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG
 CCCC GTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID 148 – Chuỗi nặng biến đổi của chuột S335115G01

PVQLQQPGTELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWI
GVIDPSDSYTNYNQKFKGKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCA
RQVFDYPMDYWGQGTSVTVSS

SEQID 149 – Chuỗi nặng biến đổi của chuột S335115G01 (Trình tự ADN)

CCGGTCCAACCTGCAGCAGCCTGGGACTGAGCTGGTGAGGCCTGGGAC
TTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTA
CTGGATGCACTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGG
ATCGGAGTGATTGATCCTTCTGATAGTTATACTAACTACAATCAAAA
GTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACAG
CCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTAT
TACTGTGCAAGACAGGTGTTTGACTATCCTATGGACTACTGGGGTCA
AGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID 150 - Chuỗi nặng khảm S335115G01

PVQLQQPGTELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSHWMHWVKQRPGQGLEWI
GVIDPSDSYTNYNQKFKGKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCA
RQVFDYPMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHENHNTQ
KSLSLSPGK

SEQ ID 151 - Chuỗi nặng khảm S335115G01 (trình tự ADN)

CCGGTCCAACCTGCAGCAGCCTGGGACTGAGCTGGTGAGGCCTGGGAC
TTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCCA
CTGGATGCACTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGG
ATCGGAGTGATTGATCCTTCTGATAGTTATACTAACTACAATCAAAA
GTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACAG

CCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTAT
 TACTGTGCAAGACAGGTGTTTGACTATCCTATGGACTACTGGGGTCA
 AGGAACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGC
 GTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAAGCGGGCGGCACAGC
 CGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCG
 TGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCC
 GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGAC
 CGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGA
 ACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAA
 GAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGC
 TGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCCTAAGGAC
 ACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGA
 TGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACG
 GCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTA
 CAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG
 ATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGC
 CCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGC
 CCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTG
 ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCC
 CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC
 AACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTT
 CCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
 AACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTA
 CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 152 – Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột S335115G01

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPL
 LIYAASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSIEDPWT
 FGGGTKLEIKR

SEQ ID 153 – Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột S335115G01 (trình tự ADN)

GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGG
 CAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTCAGTATTCA
 TGGTACTCATTTAATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCAC
 CCAAACCTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCTAGAATCTGGAGTCCCTG
 CCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGAGACAGACTTCACCCTCAACATC
 CATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTTCTGTCAGCAAAG
 TATTGAGGATCCGTGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCA
 AACGT

SEQ ID 154 - Chuỗi nhẹ khảm S335115G01

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKL
 LIYAASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSIEDPWT
 FGGGTKLEINRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
 WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACE
 VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 155 - Chuỗi nhẹ khảm S335115G01 (trình tự ADN)

GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGG
 CAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTCAGTATTCA
 TGGTACTCATTTAATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCAC
 CCAAACCTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCTAGAATCTGGAGTCCCTG
 CCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGAGACAGACTTCACCCTCAACATC
 CATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTTCTGTCAGCAAAG
 TATTGAGGATCCGTGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCA
 ATCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCCAGCGAT
 GAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACA
 ACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGC
 CCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
 AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGC
 CGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAG
 GGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID 156 – Chuỗi nặng biến đổi của chuột S335122F05

QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLEWI
GAIDPETGGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCT
RSIYDYYFDYWGQGTTTLTVSS

SEQ ID 157 – Chuỗi nặng biến đổi của chuột S335122F05 (trình tự ADN)

CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGC
TTCAGTGACGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGCTACACATTTACTGACTA
TGAAATGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGG
ATTGGAGCTATTGATCCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAA
GTTCAAGGGCAAGGCCATACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAG
CCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTAT
TACTGTACAAGATCGATTTATGATTACTACTTTGACTACTGGGGCCAA
GGCACCCTCTCACAGTCTCCTCA

SEQ ID 158 - Chuỗi nặng khảm S335122F05

QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLEWI
GAIDPETGGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCT
RSIYDYYFDYWGQGTTTLTVSSAKTTPPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK

SEQ ID 159 - Chuỗi nặng khảm S335122F05 (trình tự ADN)

CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGC
TTCAGTGACGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGCTACACATTTACTGACTA
TGAAATGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGG

ATTGGAGCTATTGATCCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAA
GTTCAAGGGCAAGGCCATACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAG
CCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTAT
TACTGTACAAGATCGATTTATGATTACTACTTTGACTACTGGGGCCAA
GGCACCCTCTCACAGTCTCCTCAGCCAAAACGACACCCCCCAGCGT
GTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGGCGGCACAGCC
GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCG
CCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAA
CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAG
AGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCT
GCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCCTAAGGACA
CCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACG
GCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTA
CAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG
ATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGC
CCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGC
CCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTG
ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCC
CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC
AACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTT
CCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
AACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTA
CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 160 – Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột S335122F05

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKL
LIYAASNLESGVPARFSGGGSETDFTLNIHPVEEEDGATYFCQQSIEYPRT
FGGGTKLEINR

SEQ ID 161 – Chuỗi nhẹ biến đổi của chuột S335122F05 (trình tự ADN)

GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGG
CAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTCAGTATTCA
TGGTACTCATTTAATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCAC
CCAAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCTAGAATCTGGAGTCCCTG
CCAGGTTTCAGTGGCGGTGGGTCTGAGACAGACTTCACCCTCAACATC
CATCCTGTGGAGGAGGAGGATGGTGCAACCTATTTCTGTCAGCAAAG
TATTGAGTATCCTCGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCA
ATCGT

SEQ ID 162 - Chuỗi nhẹ khảm S335122F05

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKL
LIYAASNLESGVPARFSGGGSETDFTLNIHPVEEEDGATYFCQQSIEYPRT
FGGGTKLEINRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 163 - Chuỗi nhẹ khảm S335122F05 (trình tự ADN)

GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGG
CAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTCAGTATTCA
TGGTACTCATTTAATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCAC
CCAAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCTAGAATCTGGAGTCCCTG
CCAGGTTTCAGTGGCGGTGGGTCTGAGACAGACTTCACCCTCAACATC
CATCCTGTGGAGGAGGAGGATGGTGCAACCTATTTCTGTCAGCAAAG
TATTGAGTATCCTCGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCA
ATCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGAT
GAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACA

ACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGC
CCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGC
CGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAG
GGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ.I.D.NO: 164 - CDRH1 S332121F02

DYYNM

SEQ.I.D.NO: 165 - CDRH2 S332121F02

VINPYNGGTDYNQKFG

SEQ.I.D.NO: 166 - CDRH3 S332121F02

SVYDYFPDY

SEQ.I.D.NO: 167 - CDRL1 S332121F02

RASESVSIHGTHLMH

SEQ.I.D.NO: 168 - CDRL2 S332121F02

AASNLES

SEQ.I.D.NO: 169 - CDRL3 S332121F02

QQSIEDPRT

SEQ.I.D.NO: 170 - CDRH1 S322110D07

DYSID

SEQ.I.D.NO: 171 - CDRH2 S322110D07

DIDPNYGDPIYNHKFKG

SEQ.I.D.NO: 172 - CDRH3 S322110D07

RATGTDWFAF

SEQ.I.D.NO: 173 - CDRL1 S322110D07

RASENIYNNLA

SEQ.I.D.NO: 174 - CDRL2 S322110D07

AATILAD

SEQ.I.D.NO: 175 - CDRL3 S322110D07

QHFWGTPLT

SEQ.I.D.NO: 176 - CDRH1 S332126E04

NYWMH

SEQ.I.D.NO: 177 - CDRH2 S332126E04

IIHPNSGSTNYNEKFKS

SEQ.I.D.NO: 178 - CDRH3 S332126E04

GIYDYPFAY

SEQ.I.D.NO: 179 - CDRL1 S332126E04

RASESVSIHGTHLMH

SEQ.I.D.NO: 180 - CDRL2 S332126E04

AASNLES

SEQ.I.D.NO: 181 - CDRL3 S332126E04

QQSIEDPYT

SEQ.I.D.NO: 182 - CDRH1 S336105A07

RYWMS

SEQ.I.D.NO: 183 - CDRH2 S336105A07

EINPDRSTINYAPSLKD

SEQ.I.D.NO: 184 - CDRH3 S336105A07

FYYDYEAMDY

SEQ.I.D.NO: 185 - CDRL1 S336105A07

KASQNVDTNVA

SEQ.I.D.NO: 186 - CDRL2 S336105A07

SASYRFS

SEQ.I.D.NO: 187 - CDRL3 S336105A07

QQYNSFPFT

SEQ.I.D.NO: 188 - CDRH1 S335115G01

SYWMH

SEQ.I.D.NO: 189 - CDRH2 S335115G01

VIDPSDSYTNYNQKFKG

SEQ.I.D.NO: 190 - CDRH3 S335115G01

QVFDYPMDY

SEQ.I.D.NO: 191 - CDRL1 S335115G01

RASESVSIHGTHLMH

SEQ.I.D.NO: 192 - CDRL2 S335115G01

AASNLES

SEQ.I.D.NO: 193 - CDRL3 S335115G01

QQSIEDPWT

SEQ.I.D.NO: 194 - CDRH1 S335122F05

DYEMH

SEQ.I.D.NO: 195 - CDRH2 S335122F05

AIDPETGGTAYNQKFKG

SEQ.I.D.NO: 196 - CDRH3 S335122F05

SIYDYYFDY

SEQ.I.D.NO: 197 - CDRL1 S335122F05

RASESVSIHGTHLMH

SEQ.I.D.NO: 198 - CDRL2 S335122F05

AASNLES

SEQ.I.D.NO: 199 - CDRL3 S335122F05

QQSIEYPRT

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Protein gắn kết kháng nguyên mà gắn kết đặc hiệu với BCMA và ức chế sự gắn kết của BAFF và/hoặc APRIL với BCMA trong đó protein gắn kết kháng nguyên này có khả năng gắn kết với Fc γ RIIIA hoặc có thể có chức năng hiệu ứng được gây ra bởi Fc γ RIIIA và trong đó protein gắn kết kháng nguyên này có khả năng nhập nội và trong đó protein gắn kết kháng nguyên không liên kết với TacI; trong đó protein gắn kết kháng nguyên bao gồm CDR H1 của SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 của SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 của SEQ ID NO: 3 hoặc thể biến dị của SEQ ID NO: 3 có sự thay đổi axit amin của N99D, CDRL1 của SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 của SEQ. ID. NO: 5 và CDRL3 của SEQ. ID. NO: 6.
2. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó protein gắn kết kháng nguyên có sự gắn kết với Fc γ RIIIA tăng cường hoặc có chức năng hiệu ứng được gây ra bởi Fc γ RIIIA tăng cường.
3. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm 2, trong đó đoạn gắn kết kháng nguyên có chức năng hiệu ứng ADCC tăng cường.
4. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó protein gắn kết kháng nguyên được loại nhóm fucosyl.
5. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó protein gắn kết kháng nguyên chứa CDRH3 như được nêu trong SEQ ID NO.3.
6. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó protein gắn kết kháng nguyên chứa CDRH3 như được nêu trong SEQ ID NO.3 có sự thay đổi axit amin của N99D.
7. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó protein này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:29 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:31.

8. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó protein này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:23 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:33.
9. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó protein gắn kết kháng nguyên chứa vùng biến đổi chuỗi nặng được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:23 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:31.
10. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó protein gắn kết kháng nguyên chứa chuỗi nặng được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:27 và chuỗi nhẹ được mã hóa bởi SEQ. ID. NO:31.
11. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó protein gắn kết kháng nguyên là kháng thể đơn dòng được làm tương thích với người.
12. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm 7, trong đó kháng thể này là isotyp IgG1.
13. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó protein gắn kết kháng nguyên là đoạn mà là Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, đoạn kháng thể dime (diabody), đoạn kháng thể trime (triabody), đoạn kháng thể tetrame (tetrabody), kháng thể có kích thước nhỏ (miniantibody), hoặc đoạn kháng thể có kích thước nhỏ (minibody).
14. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó protein gắn kết kháng nguyên còn liên kết với BCMA của động vật linh trưởng không phải người.
15. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó protein gắn kết kháng nguyên liên kết với BCMA với ái lực lớn hơn 150pM.

16. Thở tiếp hợp miễn dịch chứa protein gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 và chất gây độc tế bào.
17. Thở tiếp hợp miễn dịch theo điểm 16, trong đó protein gắn kết kháng nguyên được liên kết với chất gây độc tế bào nhờ tác nhân liên kết.
18. Thở tiếp hợp miễn dịch theo điểm 16 hoặc 17, trong đó chất gây độc tế bào là auristatin hoặc dolostatin.
19. Thở tiếp hợp miễn dịch theo điểm 16 hoặc 17, trong đó chất gây độc tế bào được chọn từ monomethyl auristatin E và dovalin-valin-dolaisoleucin-dolaproin-phenylalanin.
20. Thở tiếp hợp miễn dịch theo điểm 16 hoặc 17, trong đó chất gây độc tế bào được liên kết đồng hóa trị với protein gắn kết kháng nguyên.
21. Thở tiếp hợp miễn dịch theo điểm 17, trong đó tác nhân liên kết này là tác nhân liên kết có thể phân cắt được.
22. Thở tiếp hợp miễn dịch theo điểm 17, trong đó tác nhân liên kết này là tác nhân liên kết không phân cắt được.
23. Thở tiếp hợp miễn dịch theo điểm 17, trong đó tác nhân liên kết này được chọn từ 6-maleimidocaproyl (MC), maleimidopropanoyl (MP), valin-xitruilin (val-cit), alanin-phenylalanin (ala-phe), p-aminobenzyloxycarbonyl (PAB), N-succinimidyl 4-(2-pyridylthio)pentanoat (SPP), N-succinimidyl 4-(N-maleimidomethyl)xyclohexan-1 carboxylat (SMCC), và N-succinimidyl (4-iodo-axetyl) aminobenzoat (SIAB).
24. Thở tiếp hợp miễn dịch theo điểm 16 hoặc 17, trong đó thở tiếp hợp miễn dịch này được thâm nhập vào tế bào khối u khi tiếp xúc với tế bào khối u.
25. Dược phẩm chứa protein gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 hoặc thở tiếp hợp miễn dịch theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 16 đến 24 và chất mang dược dụng.

Fig.1

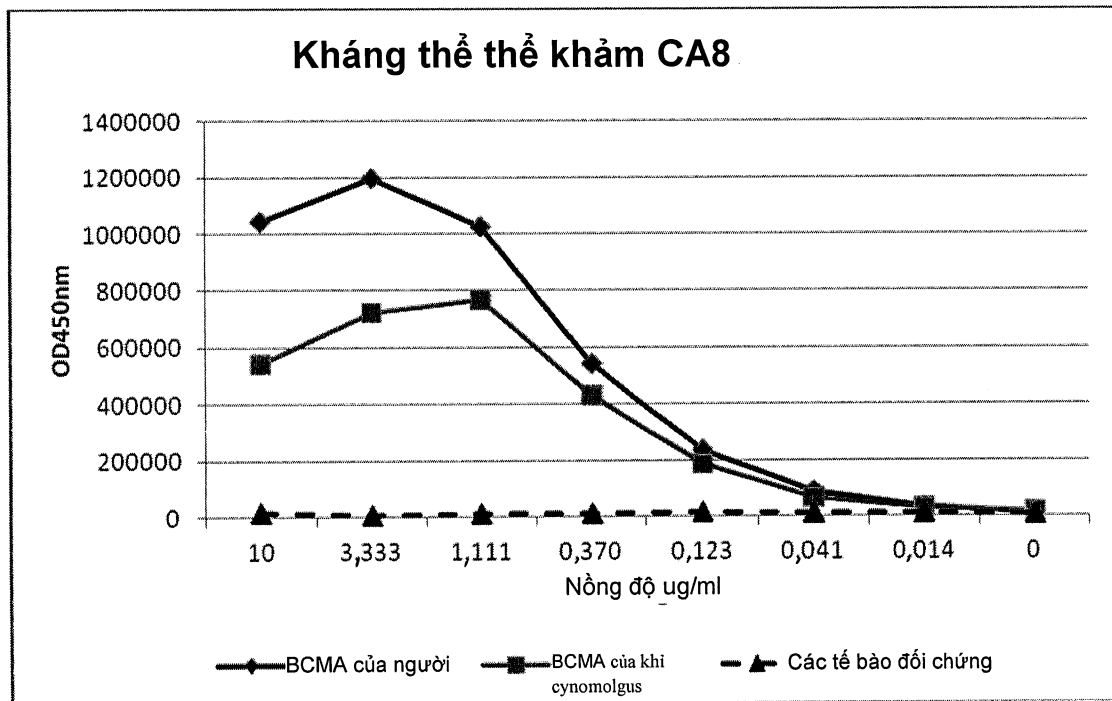


Fig.2

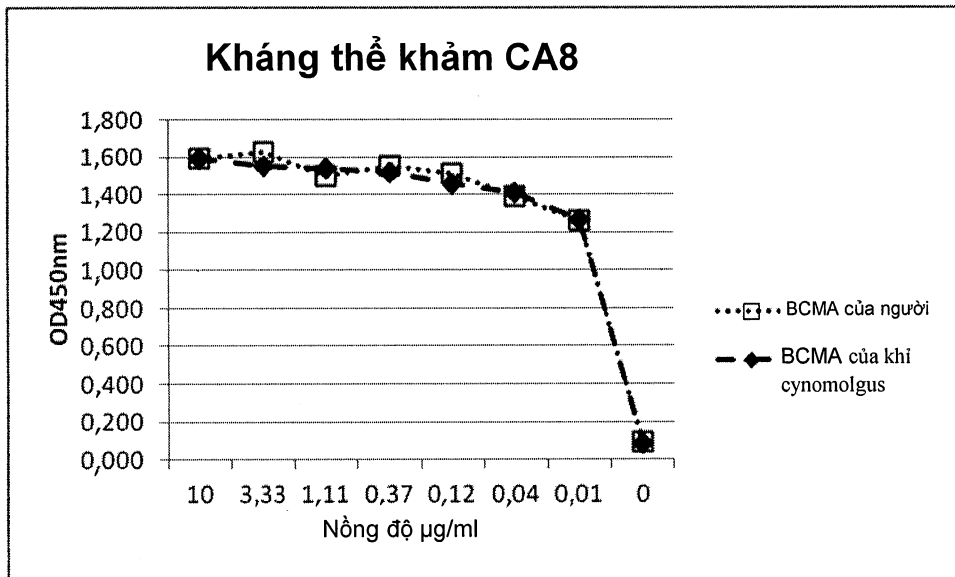


Fig.3

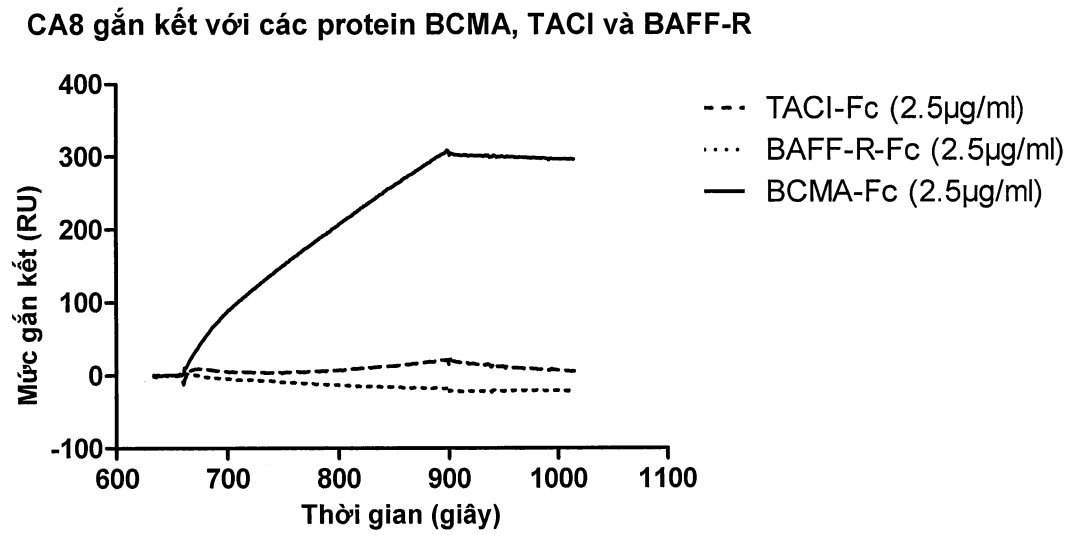


Fig.4

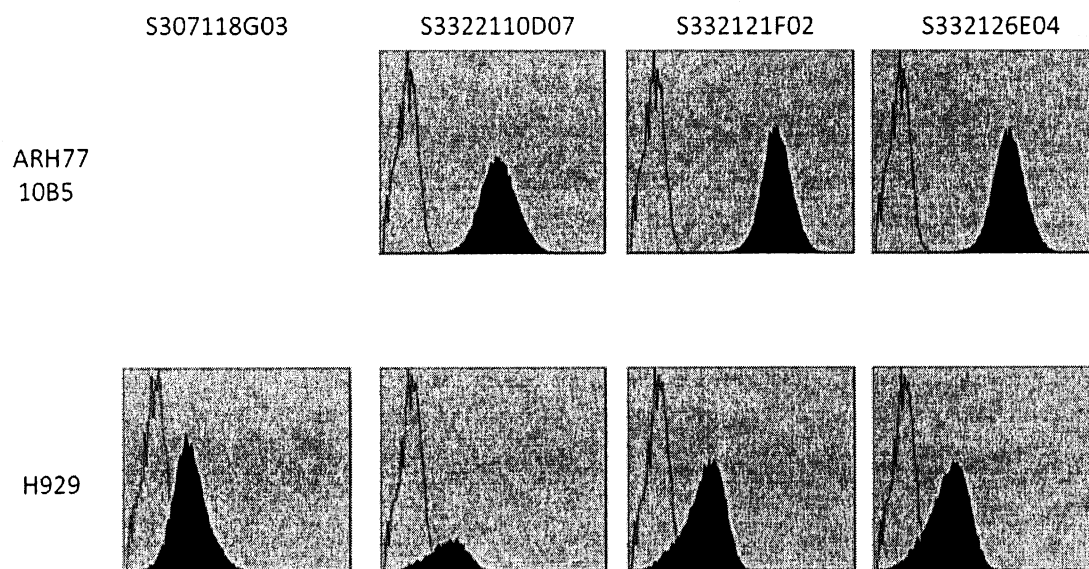


Fig.5

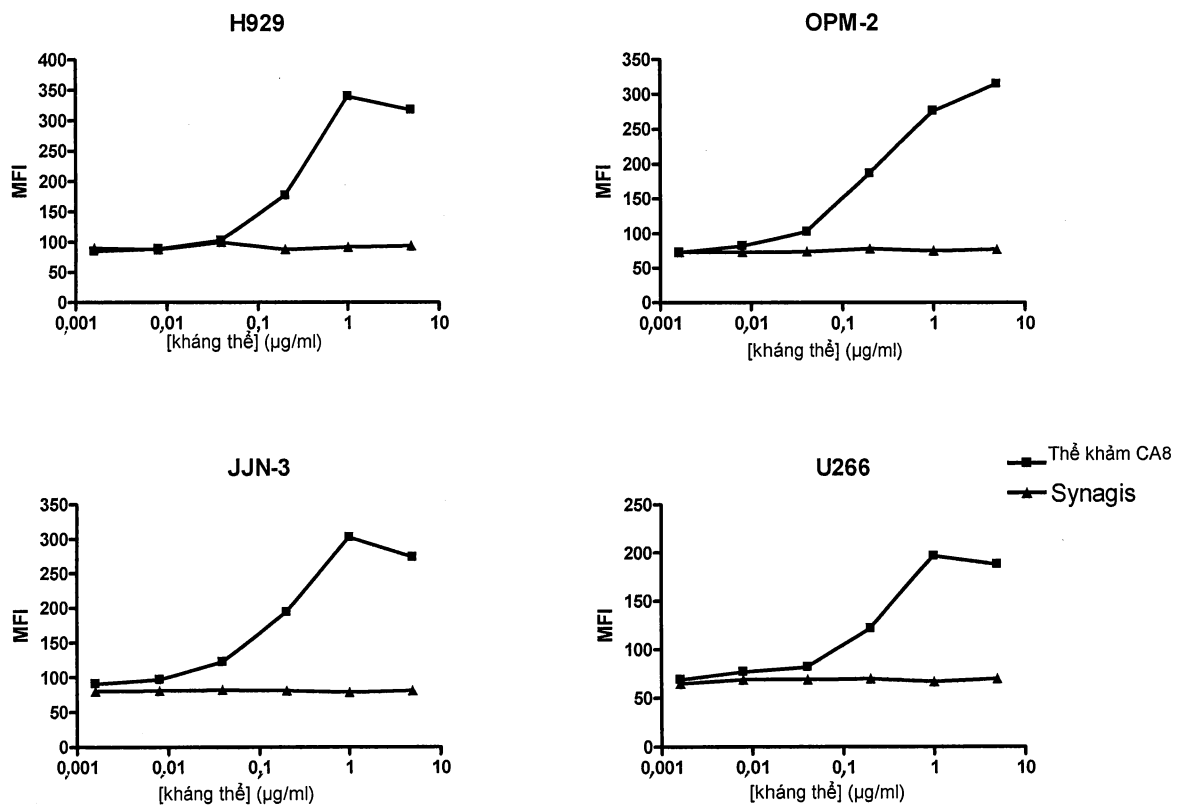
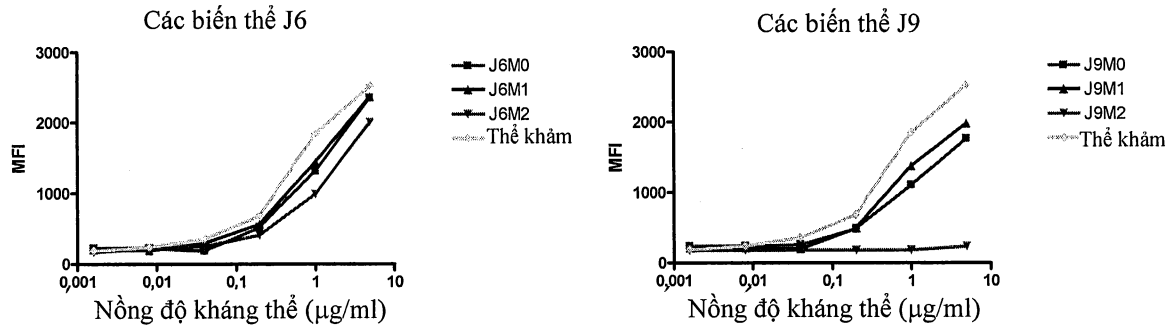


Fig.6.

A-Gắn kết với các tế bào ARH-77 10B5



B-Gắn kết với các tế bào H929

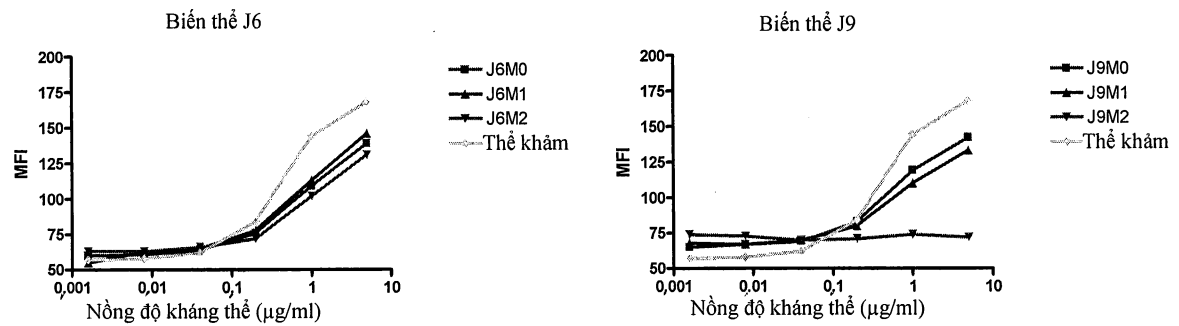
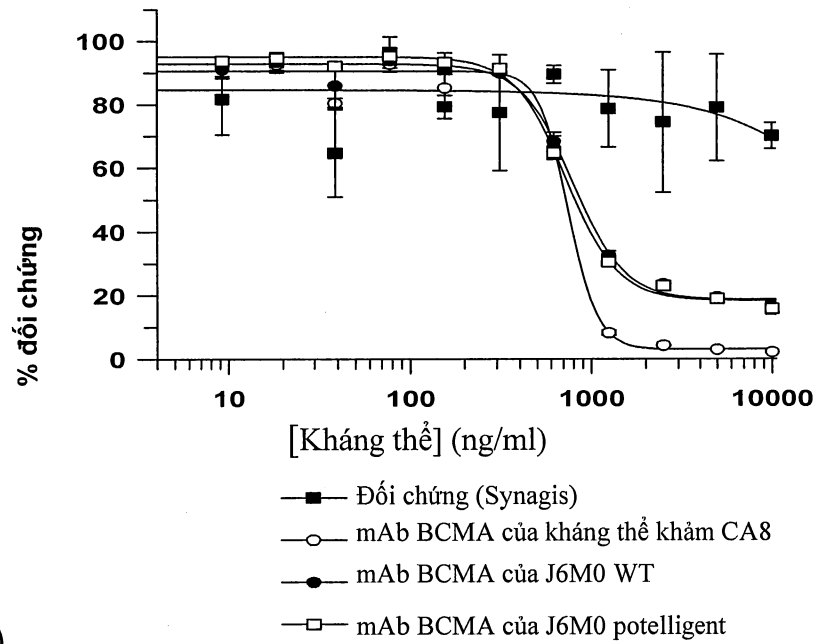
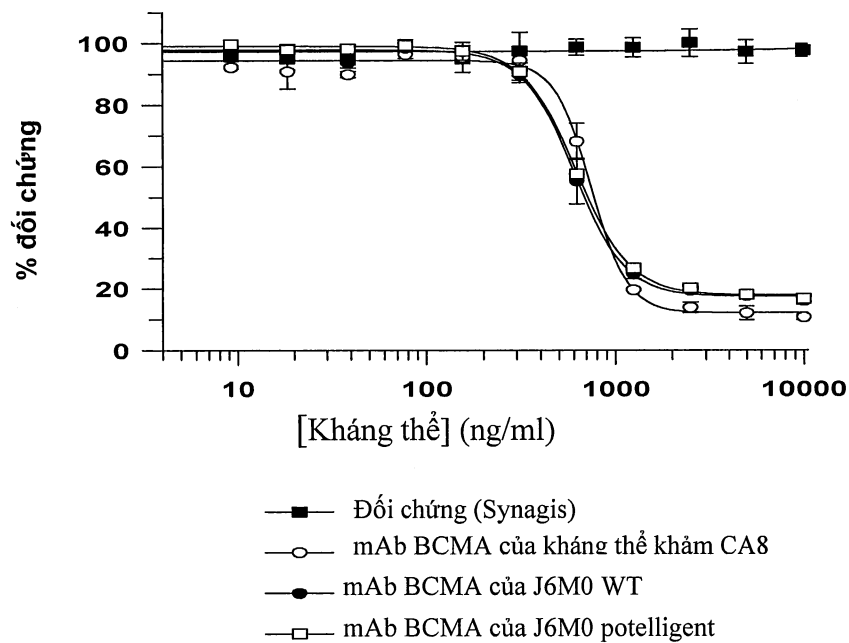


Fig.7

(A)



(B)



(C)

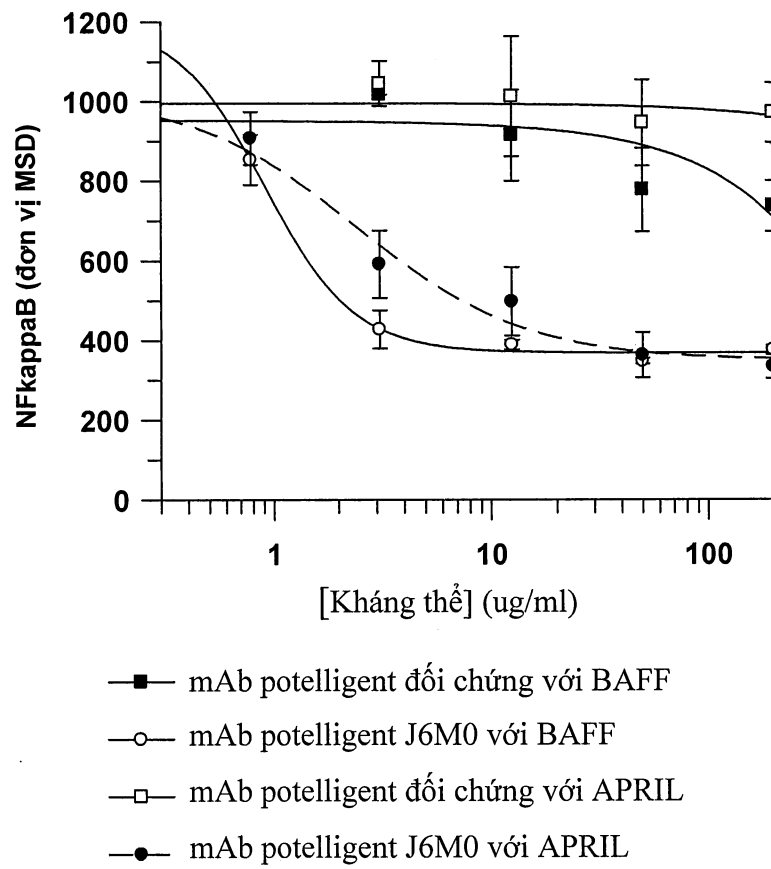
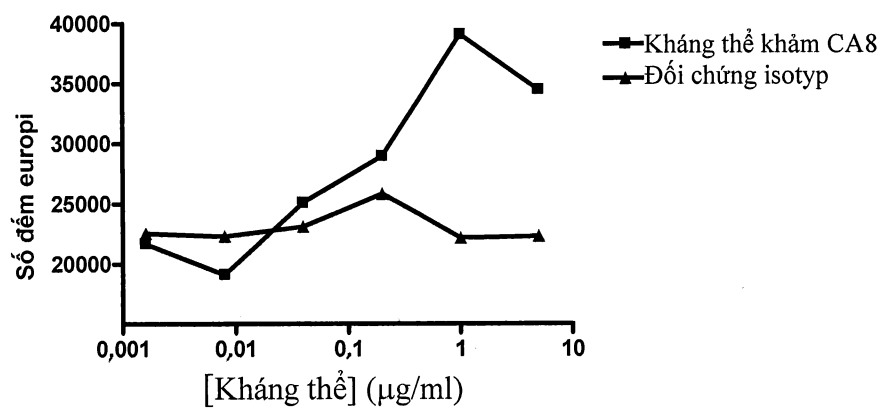


Fig.8

(A)



(B)

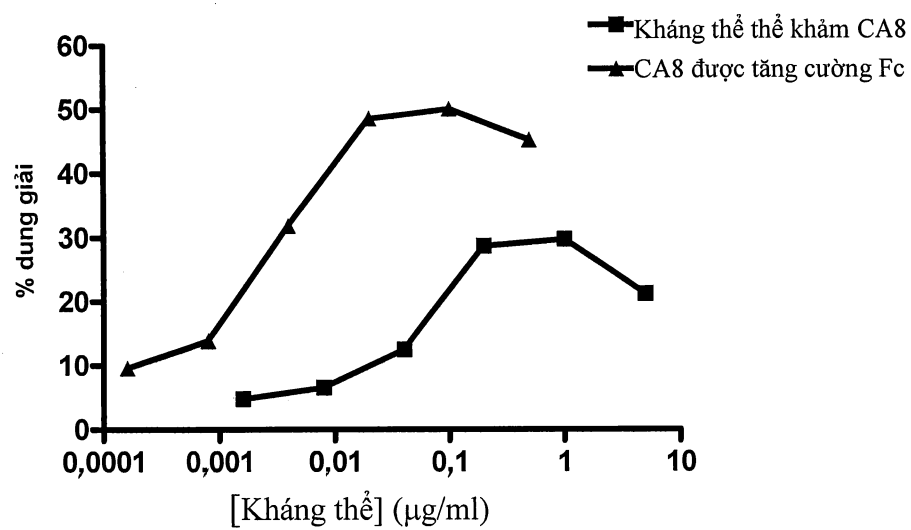


Fig.9

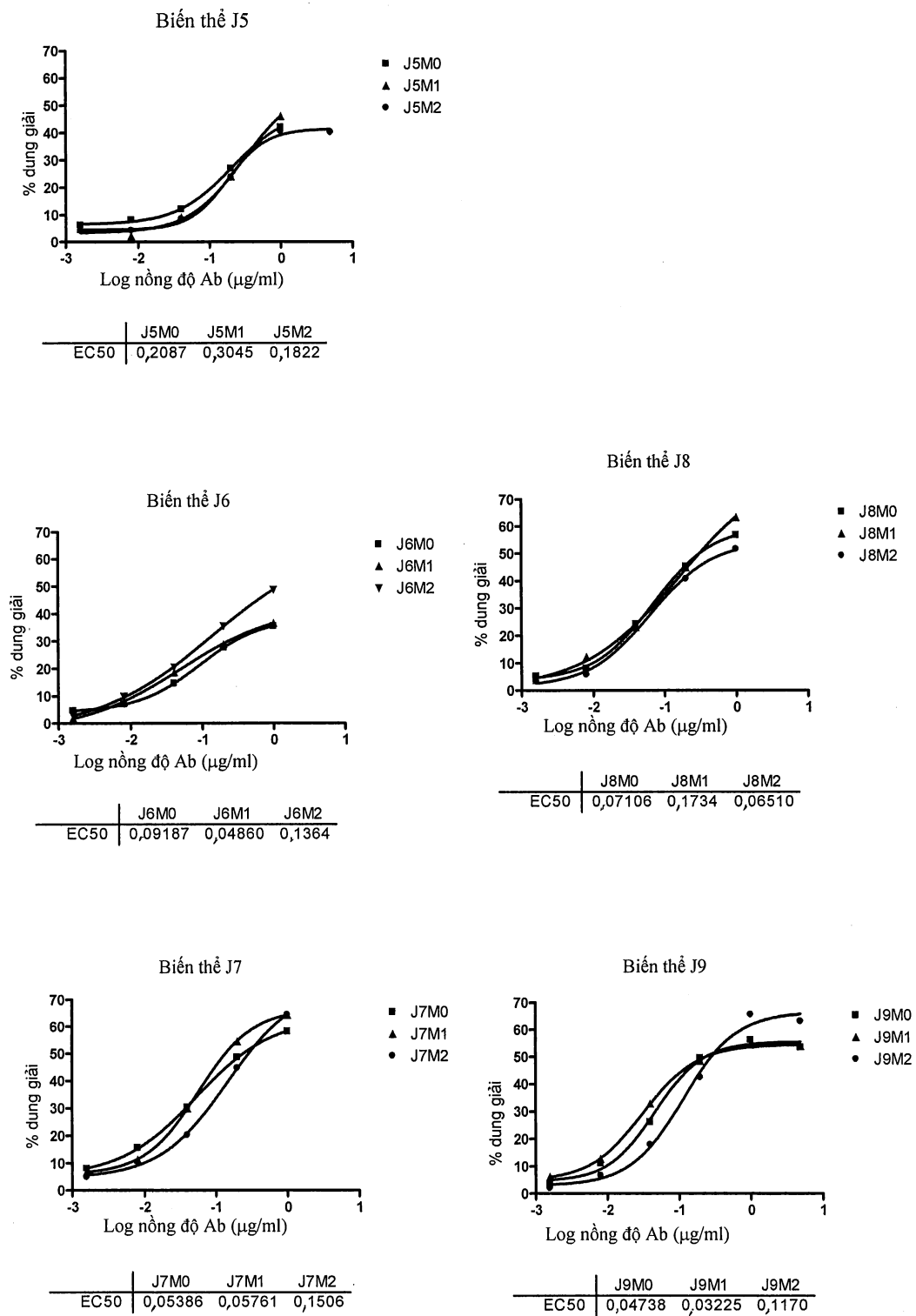
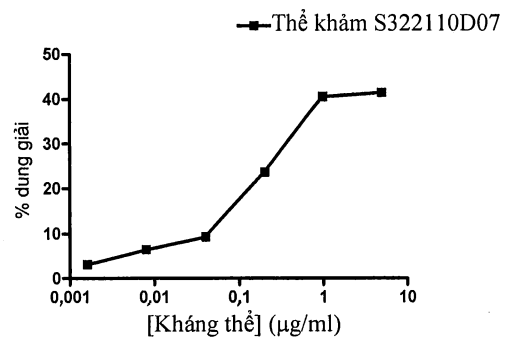
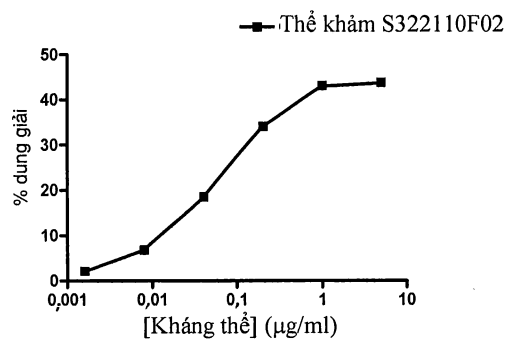


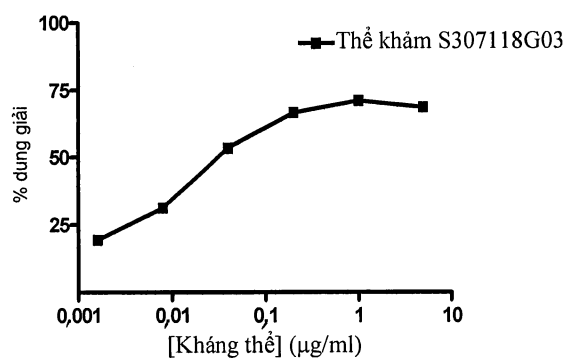
Fig.10

A

B



C



D

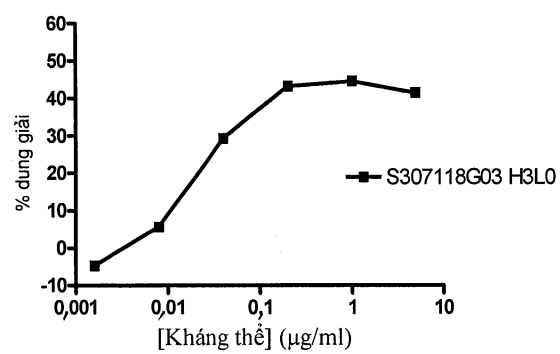


Fig.11

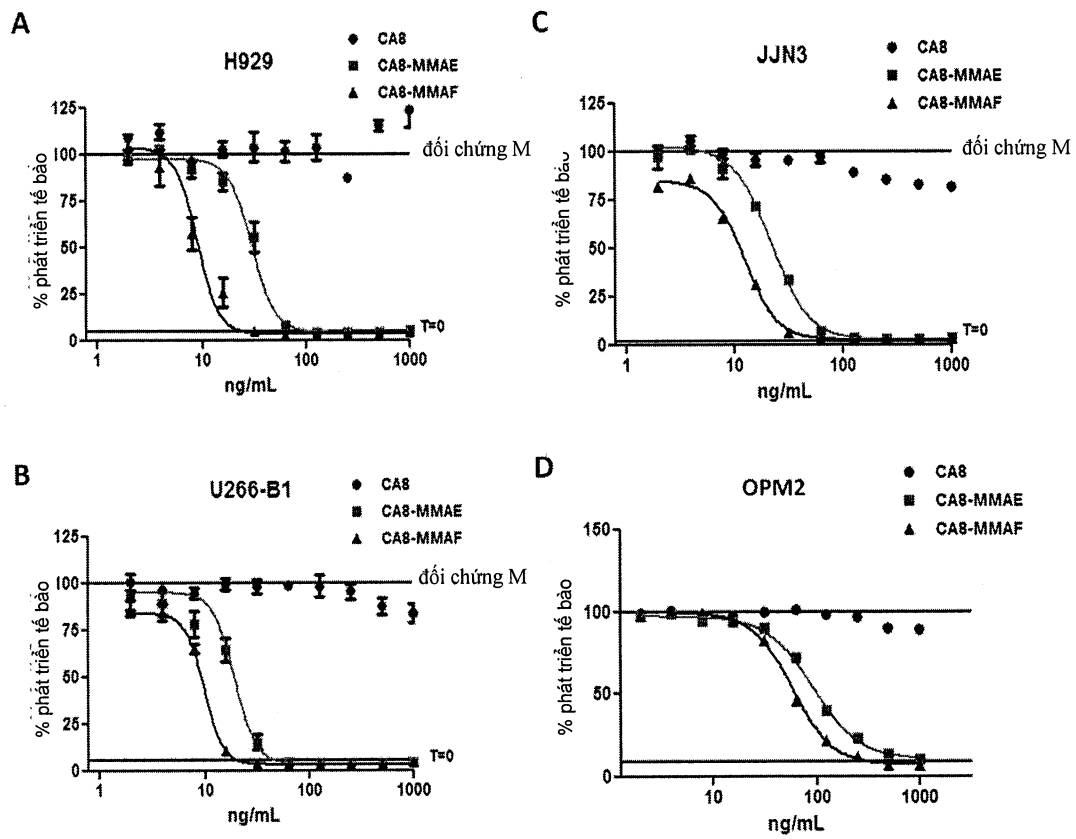


Fig.12

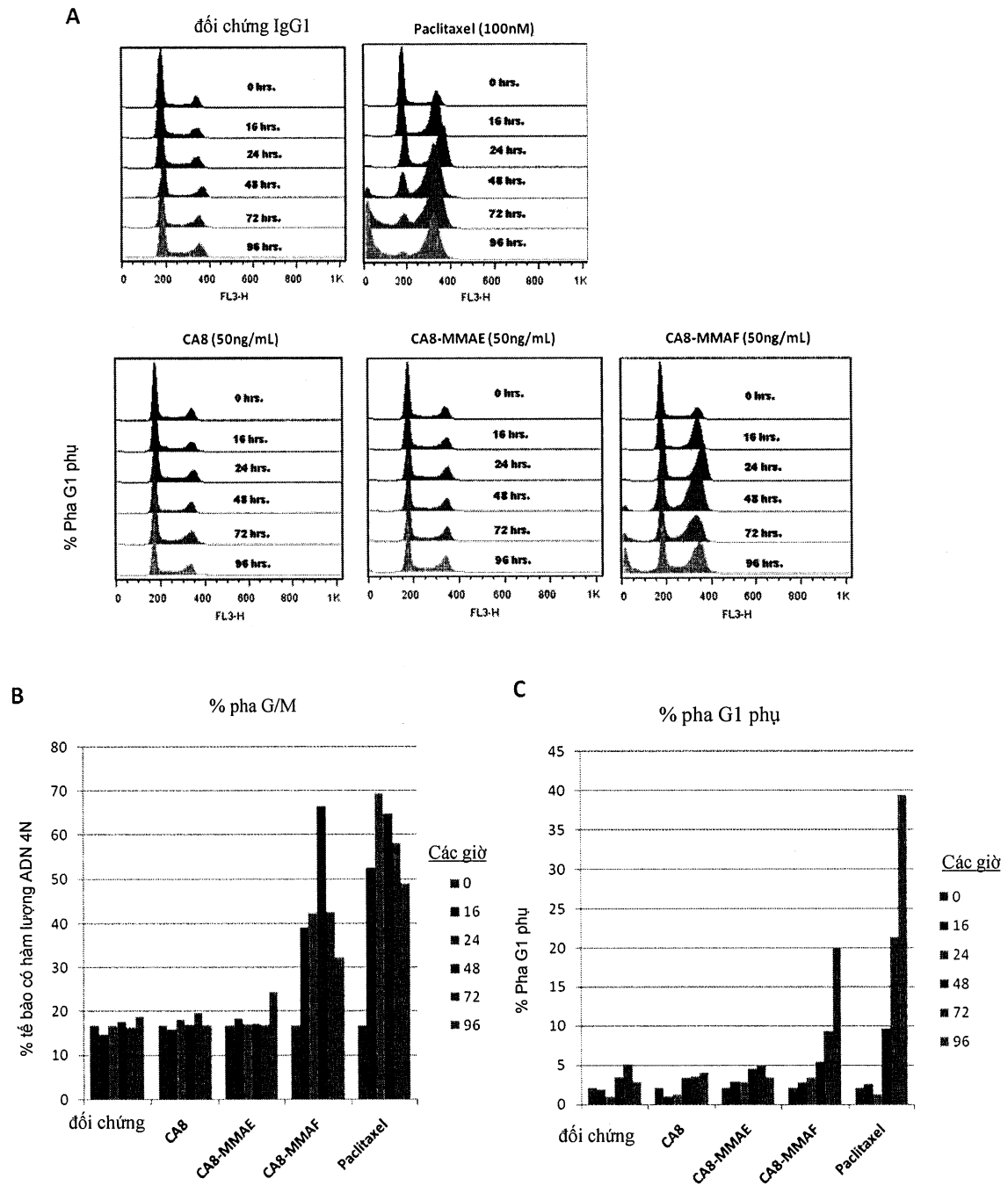


Fig.13

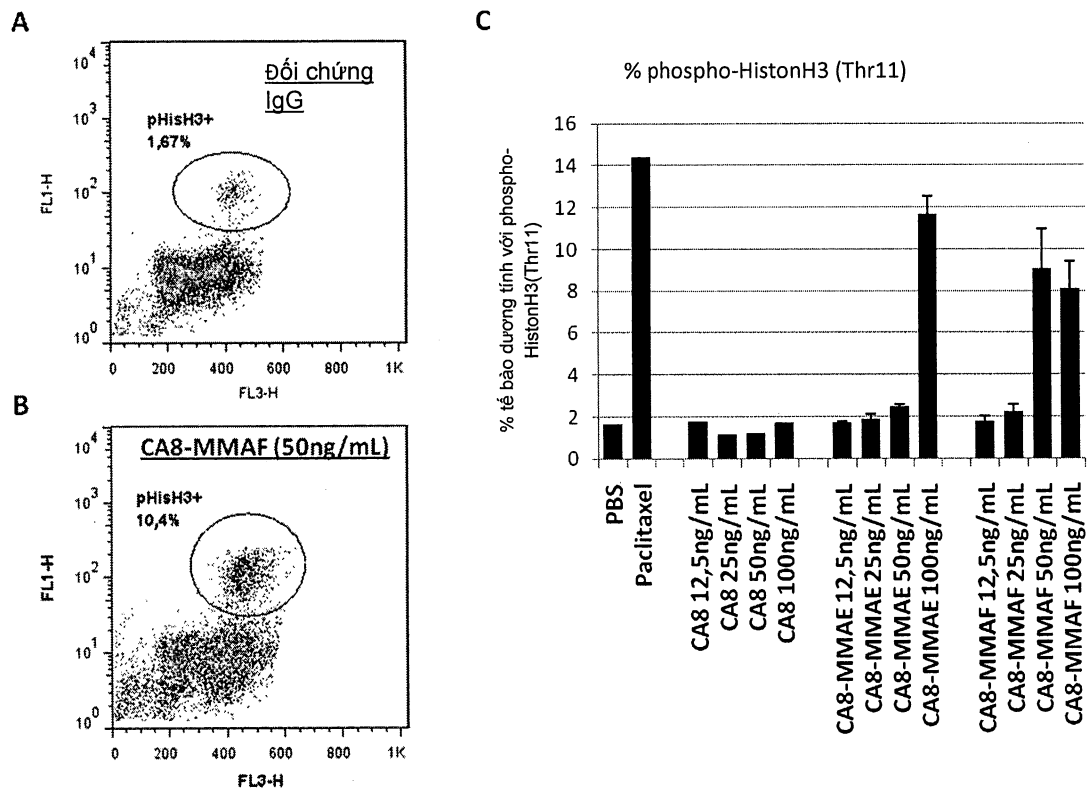


Fig.14

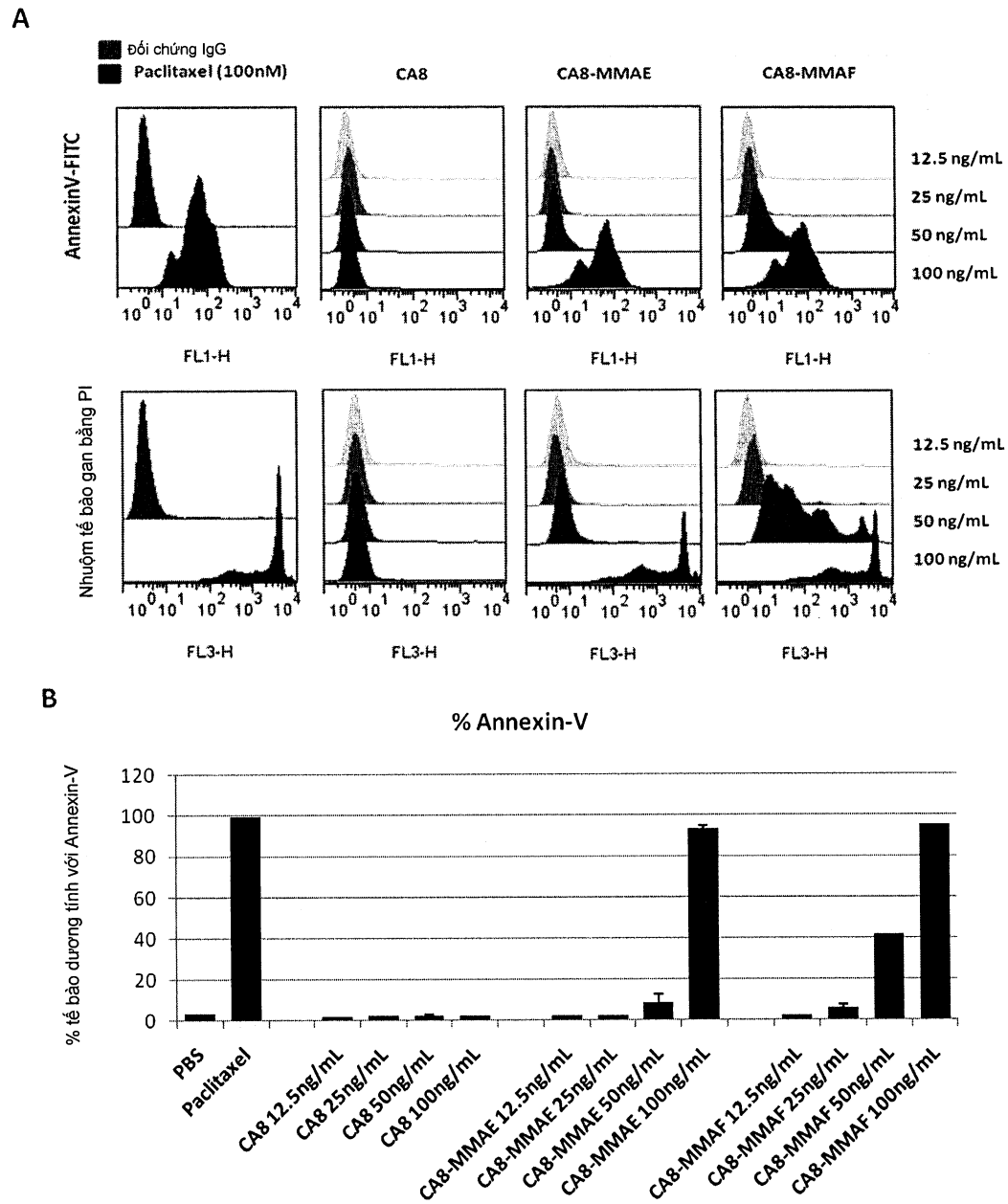


Fig.15

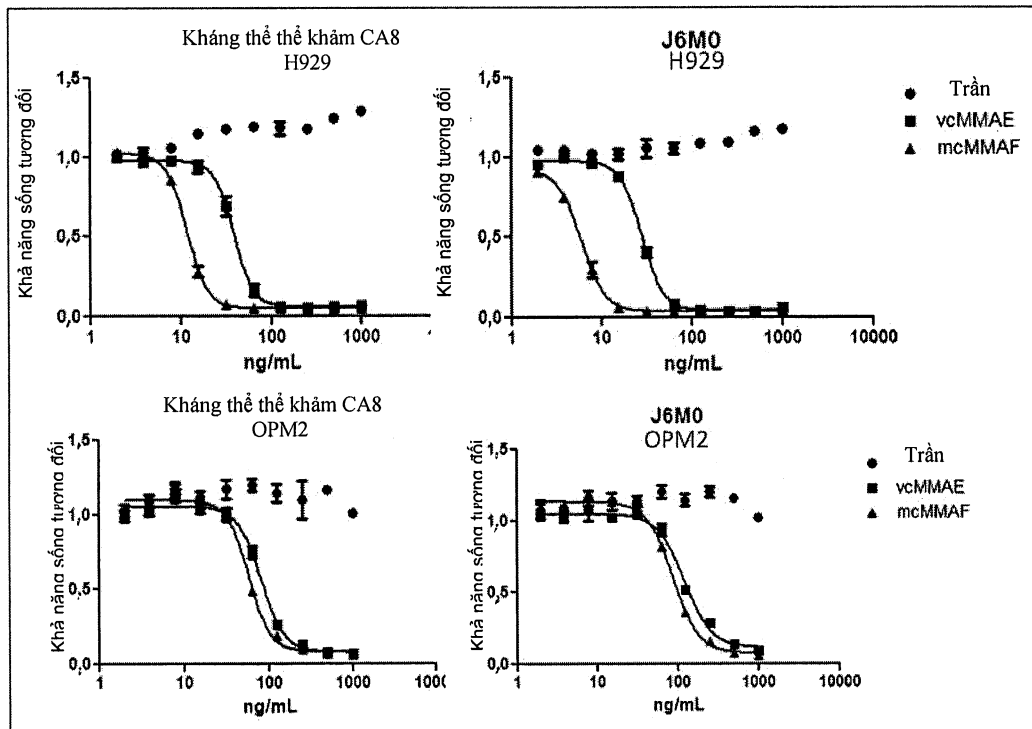


Fig.16

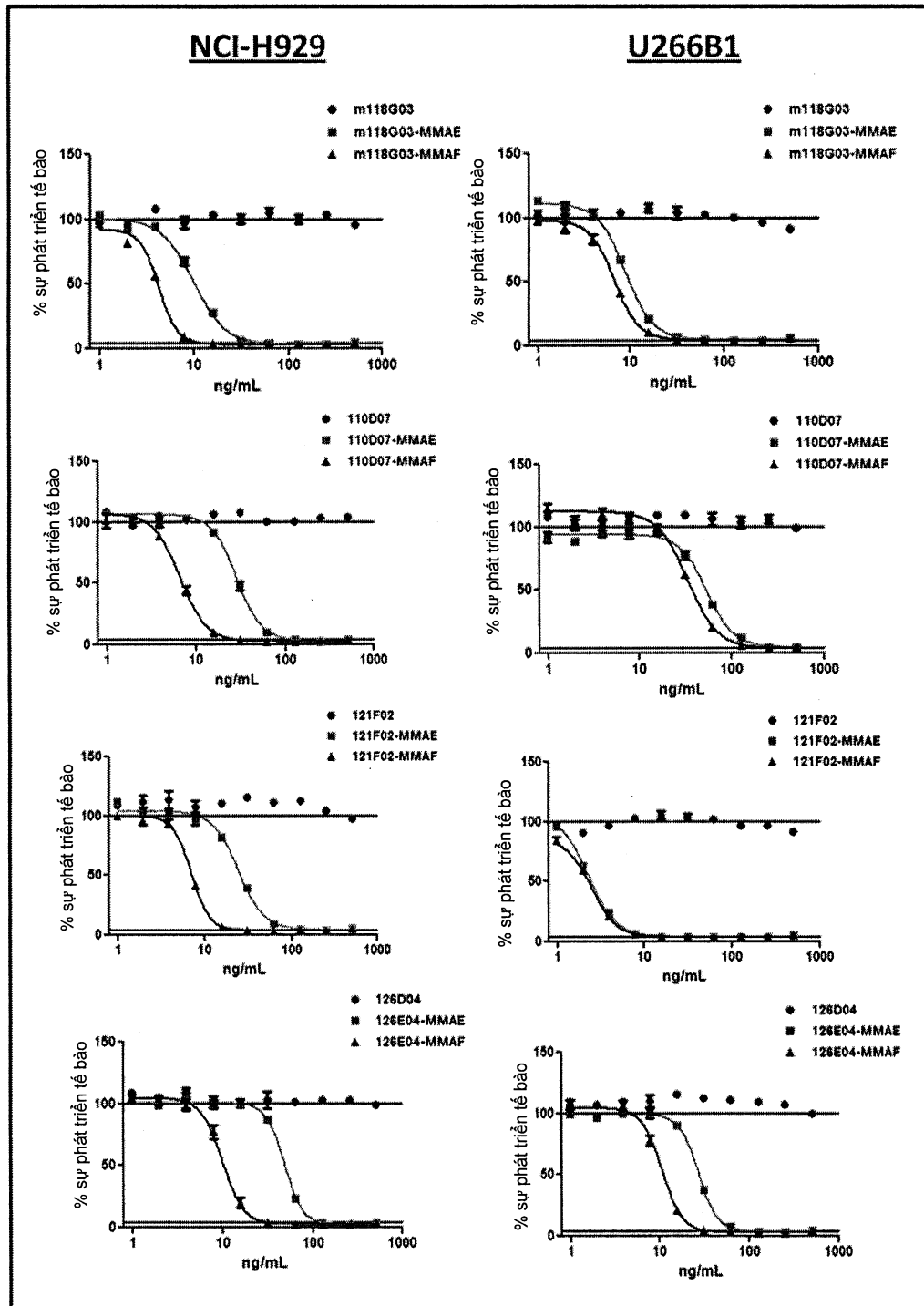


Fig.17

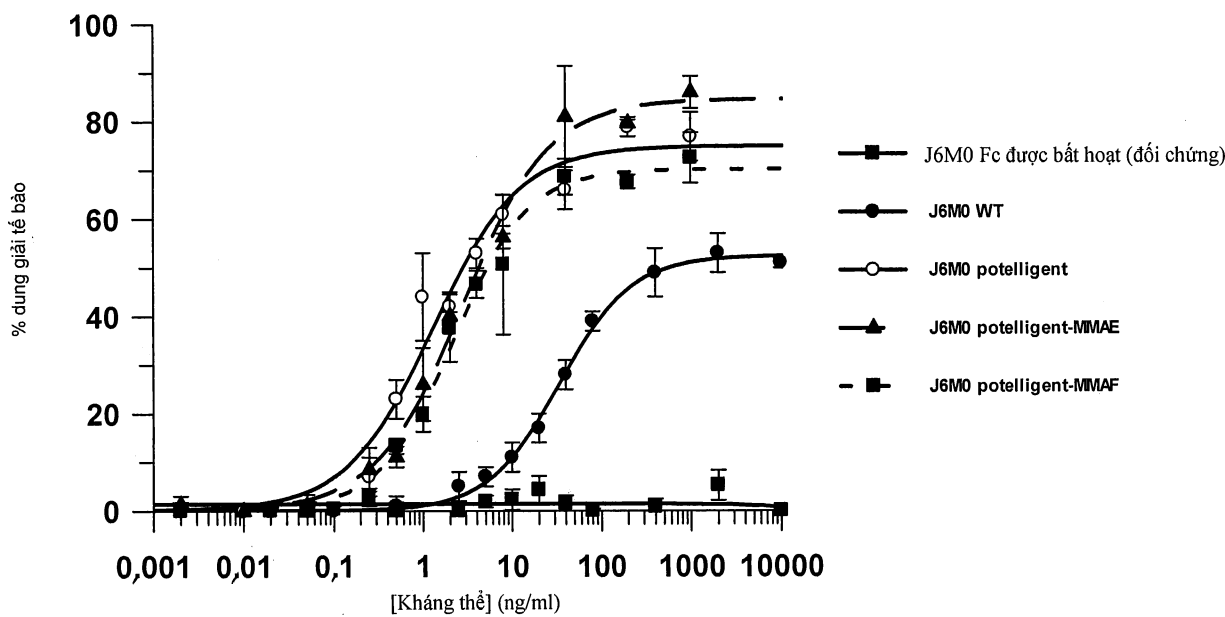
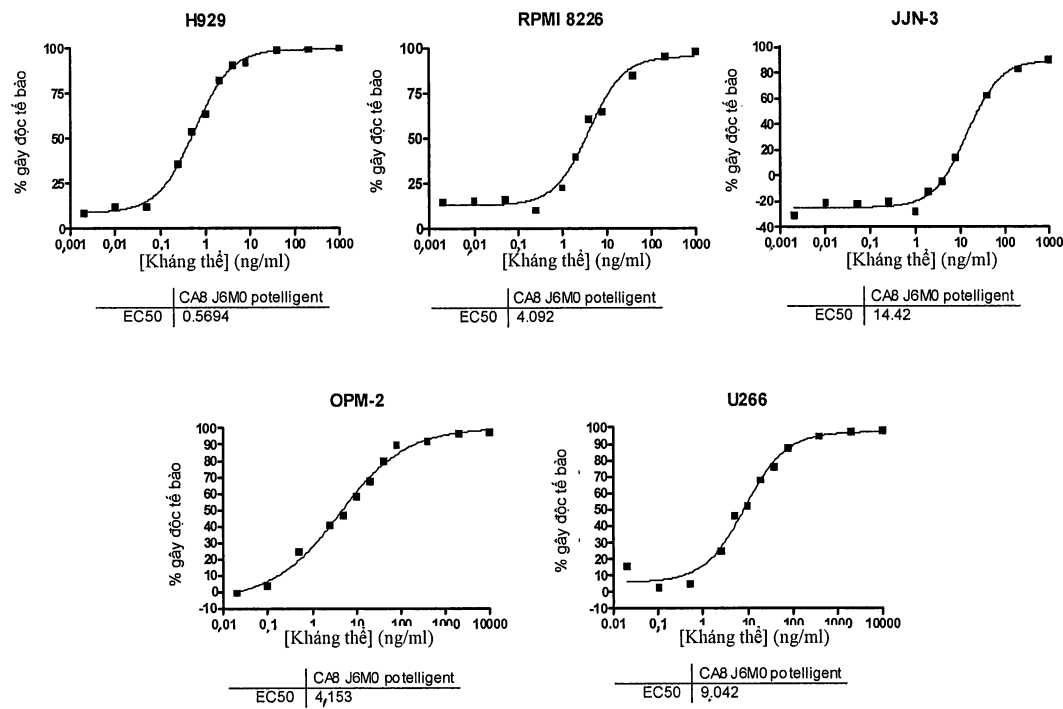


Fig.18

A



B

Fig.19

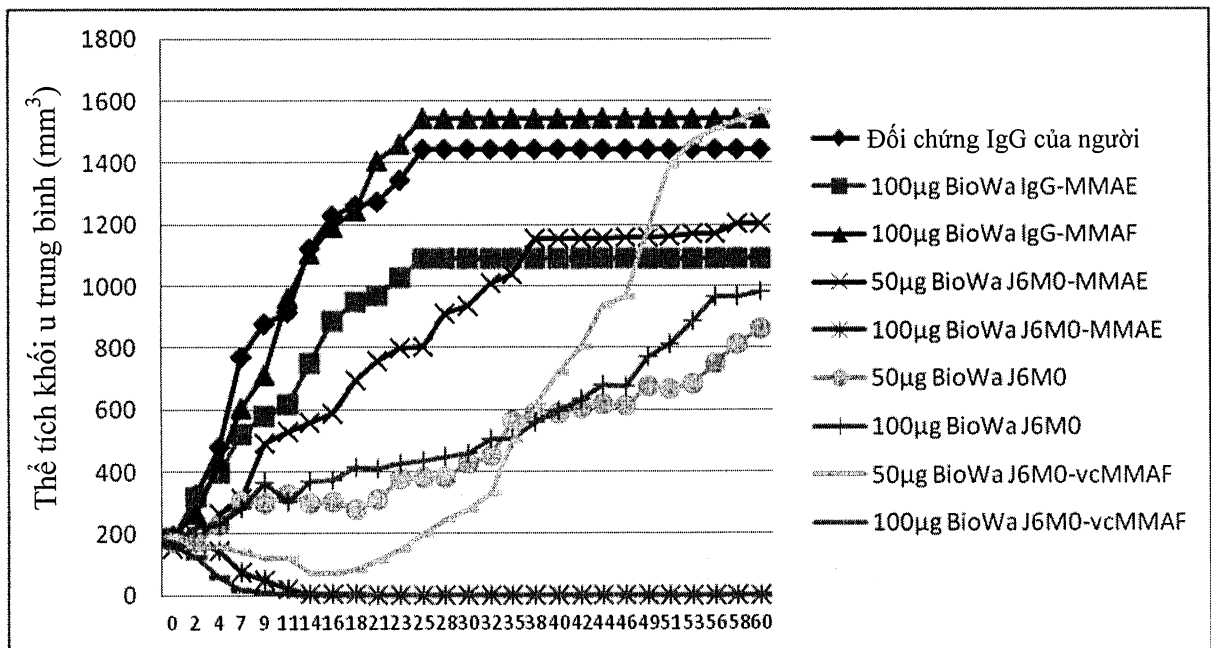
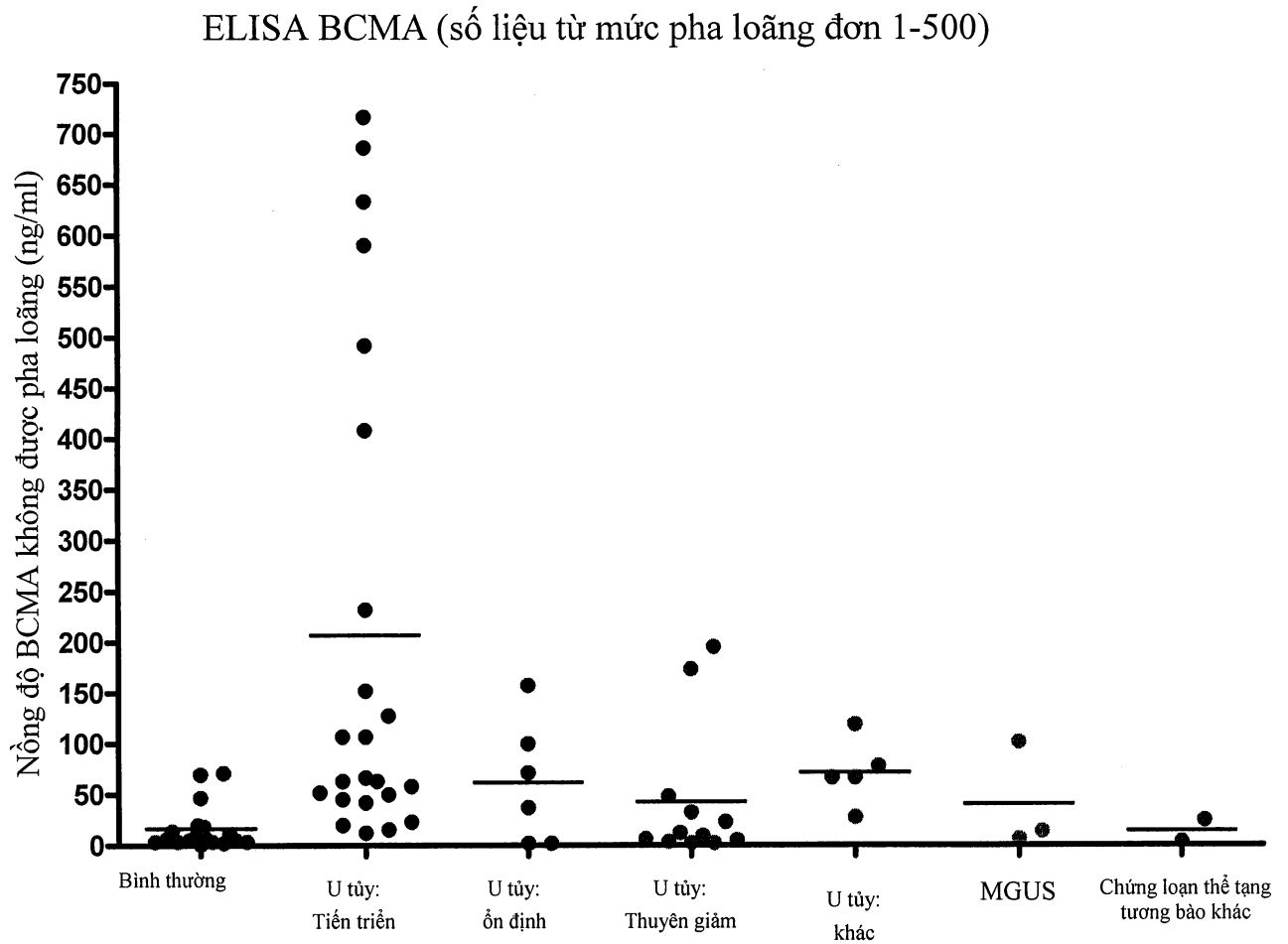


Fig.20



Bình thường: n=18

U tủy: Tiến triển: n=23

U tủy: Ổn định: n=6

U tủy: Thuyên giảm: n=12

U tủy: khác: n=5

MGUS: n=3

PCD khác: n=2

*Lưu ý: số liệu trên hoặc dưới chuẩn không được lập đồ thị

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> CRAIGEN, Jennifer
 WATTAM, Trevor Anthony Kenneth
 PARMER, Radha Shah
 MAYES, Patrick
 HAMBLIN, Paul Andrew
 CLEGG, Stephanie
 ALGATE, Paul
 LEWIS, Alan Peter

<120> Protein gắn kết kháng nguyên gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên trưởng thành của tế bào B (BCMA), thể tiếp hợp miễn dịch chứa protein gắn kết kháng nguyên này và được phẩm chứa chúng

<130> PB64476

<150> us 61/490732

<151> 2011-05-27

<160> 199

<170> FastSEQ cho Windows phiên bản 4.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 1

Asn Tyr Trp Met His

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 2

Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 3

Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 4

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

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 5

Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser
 1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 6

Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp Thr
 1 5

<210> 7

<211> 121

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 7

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

<210> 8

<211> 363

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 8

gaggtgcagc tgcagcagag cggcgccgtg ctggccaggc ccggagctag cgtgaagatg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcaactgggt gaaacagagg 120
 cccggccagg gactggagtg gatcgggccc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180

```

aaccagaagt tcaagggcaa ggccaagctg accgccgtga cctcaaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgac caacgaggac agcgccgtct attactgcac caggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaat tggggccagg gaacactagt gaccgtgtcc 360
agc 363

```

<210> 9
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> mus musculus

```

<400> 9
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
          20           25           30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Glu Leu Val Ile
          35           40           45
Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Tyr Leu Glu Pro
65           70           75           80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
          85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Leu Glu Ile Lys Arg
          100          105

```

<210> 10
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> mus musculus

```

<400> 10
gatatccagc tgaccagac cacaagcagc ctgagcgcct ccctgggcca cagggtgacc 60
attagctgca gcgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
gacggcaccg tggagctcgt gatctactac acctccaacc tgcacagcgg cgtgcccagc 180
aggttctctg gcagcggcag cggcacccag tacagcctga ccatcggcta tctggagccc 240
gaggacgtcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tgccctggac cttcggcgga 300
ggctctaagc tggagattaa gcgt 324

```

<210> 11
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

```

<400> 11
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
          20           25           30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35           40           45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
          50           55           60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95

```

Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 12
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 12
 caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacagg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggcgcc 300
 atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agc 363

<210> 13
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 13
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 14
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 14
 caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120

```

ccccggacagg gcctggagtg gatggggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc cagggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc

```

<210> 15
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

```

<400> 15
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20          25          30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35          40          45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50          55          60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100         105         110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115         120

```

<210> 16
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

```

<400> 16
caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
ccccggacagg gcctggagtg gatggggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac cagggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc

```

<210> 17
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

```

<400> 17
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15

```

```

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

```

<210> 18

<211> 363

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 18

```

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gcttggagtg gatgggccc acctacagg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc

```

<210> 19

<211> 121

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 19

```

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

```

<210> 20

<211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 20
 caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatcggcgcc acctacagg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggcgaccctc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac cagggggcgcc 300
 atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agc

<210> 21
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 21
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 22
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 22
 caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatggggcgcc acctacagg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac cagggggcgcc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agc

<210> 23

<211> 121
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 23
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 24
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 24
 caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcttgagtg gatgggccc acctacagg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggccc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agc 363

<210> 25
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 25
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Ala	Ile	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Asn	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115					120								

<210> 26

<211> 363

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 26

```

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggaacag gcctggagtg gatgggagcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggagcc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc

```

<210> 27

<211> 121

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 27

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

<210> 28

<211> 363

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 28

```

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggaacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc

```

<210> 29

<211> 121

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 29

```

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

```

<210> 30

<211> 363

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 30

```

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggaacagg gcctggagtg gatcggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggcgaccctc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc

```

<210> 31

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 31

```

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

```

<210> 32

<211> 324

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 32

```

gacatccaga tgacccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcga caggggtgacc 60
attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgcccagc 180
aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat ttcaccctga ccactctccag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac tttcggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgt                                     324

```

<210> 33

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 33

```

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

```

<210> 34

<211> 324

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 34

```
gacatccaga tgacccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgcccagc 180
aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat tacaccctga ccatctccag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac tttcggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgt 324
```

<210> 35

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 35

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

<210> 36

<211> 324

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 36

```
gacatccagc tgacccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccgagctggg gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgcccagc 180
aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat tacaccctga ccatctccag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac tttcggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgt 324
```

<210> 37

<211> 310

<212> PRT

<213> người hiện đại

<400> 37

Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala

1				5					10					15			
Met	Leu	Gln	Met	Ala	Gly	Gln	Cys	Ser	Gln	Asn	Glu	Tyr	Phe	Asp	Ser		
			20					25					30				
Leu	Leu	His	Ala	Cys	Ile	Pro	Cys	Gln	Leu	Arg	Cys	Ser	Ser	Asn	Thr		
		35					40					45					
Pro	Pro	Leu	Thr	Cys	Gln	Arg	Tyr	Cys	Asn	Ala	Ser	Val	Thr	Asn	Ser		
		50				55					60						
Val	Lys	Gly	Thr	Asn	Ser	Gly	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Asp	Pro		
65				70				75						80			
Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu		
			85					90					95				
Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp		
		100						105					110				
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp		
		115					120					125					
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly		
		130				135					140						
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn		
145				150					155					160			
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp		
			165					170					175				
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro		
		180					185					190					
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu		
		195				200					205						
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn		
		210			215					220							
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile		
225				230					235					240			
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr		
			245					250					255				
Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys		
			260					265					270				
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys		
		275					280					285					
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu		
		290				295					300						
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys												
305					310												

<210> 38

<211> 930

<212> ADN

<213> người hiện đại

<400> 38

```

atgccgctgc tgctactgct gccctgctg tgggcagggg cgctagctat gctgcagatg 60
gccggccagt gcagccagaa cgagtacttc gacagcctgc tgcaagcctg catcccctgc 120
cagctgagat gcagcagcaa cacacctcct ctgacctgcc agagatactg caacgccagc 180
gtgaccaaca gcgtgaaggg caccaactcc ggagagaacc tgtacttoca aggggatccc 240
aaatcttggtg acaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 300
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cgggaccctc 360
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 420
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 480
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 540
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccacgcagaa aaccatctcc 600
aaagccaaag ggcagccccg agagccacag gtgtacaccc tgcccccatc cggggatgag 660
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 720
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 780
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 840

```

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 900
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 930

<210> 39

<211> 307

<212> PRT

<213> người hiện đại

<400> 39

Met	Pro	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Leu	Trp	Ala	Gly	Ala	Leu	Ala
1			5					10					15		
Met	Ala	Gly	Gln	Cys	Ser	Gln	Asn	Glu	Tyr	Phe	Asp	Ser	Leu	Leu	His
		20					25					30			
Ala	Cys	Ile	Pro	Cys	Gln	Leu	Arg	Cys	Ser	Ser	Asn	Thr	Pro	Pro	Leu
	35					40					45				
Thr	Cys	Gln	Arg	Tyr	Cys	Asn	Ala	Ser	Val	Thr	Asn	Ser	Val	Lys	Gly
	50				55						60				
Thr	Asn	Ser	Gly	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Asp	Pro	Lys	Ser	Cys
65					70				75					80	
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
			85					90					95		
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
			100				105					110			
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
	115						120					125			
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
	130						135				140				
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
145					150					155				160	
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
			165					170					175		
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
	180							185				190			
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
	195						200					205			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
	210					215					220				
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
225					230					235				240	
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
			245					250					255		
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
		260					265					270			
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
	275						280					285			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
	290					295					300				
Pro	Gly	Lys													
305															

<210> 40

<211> 921

<212> ADN

<213> người hiện đại

<400> 40

atgccgctgc tgctactgct gccctgctg tgggcagggg cgctagctat ggccggccag 60
tgcagccaga acgagtactt cgacagcctg ctgcacgcct gcatcccctg ccagctgaga 120
tgcagcagca acacacctcc tctgacctgc cagagatact gcaacgccag cgtgaccaac 180
agcgtgaagg gcaccaactc cggagagaac ctgtacttcc aaggggatcc caaatcttgt 240

```

gacaaaactc acacatgccc accgtgcccc gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 300
ttctctttcc ccccaaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 360
tgctgtggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 420
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac 480
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 540
tgcaaggtct ccaacaaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 600
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 660
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 720
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc 780
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 840
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 900
ctctccctgt ctccgggtaa a 921

```

<210> 41

<211> 306

<212> PRT

<213> cynomolgous macaque

<400> 41

```

Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
 1          5          10          15
Met Ala Arg Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His
 20          25          30
Asp Cys Lys Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Thr Pro Pro Leu Thr
 35          40          45
Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Met Thr Asn Ser Val Lys Gly Met
 50          55          60
Asn Ser Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Asp Pro Lys Ser Cys Asp
 65          70          75          80
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 85          90          95
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
100          105          110
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
115          120          125
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
130          135          140
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
145          150          155          160
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
165          170          175
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
180          185          190
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
195          200          205
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
210          215          220
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
225          230          235          240
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
245          250          255
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
260          265          270
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
275          280          285
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
290          295          300
Gly Lys
305

```

<210> 42
 <211> 918
 <212> ADN
 <213> cynomolgous macaque

<400> 42
 atgccgctgc tgctactgct gcccctgctg tgggcagggg cgctagctat ggccagacag 60
 tgcagccaga acgagtactt cgacagcctg ctgcacgact gcaagccctg ccagctgaga 120
 tgcagcagca cacctcctct gacctgccag agatactgca acgccagcat gaccaacagc 180
 gtgaagggca tgaactccgg agagaacctg tacttccaag gggatcccaa atcttgtgac 240
 aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 300
 ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 360
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacctt gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 420
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 480
 gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 540
 aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 600
 cagccccgag agccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 660
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 720
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac 780
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 840
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 900
 tccctgtctc cggtgtaa 918

<210> 43
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 43
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

[illegible]

```
<210> 44
<211> 1353
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
```

<220>
<223> Trình tu kháng thể được làm tương thích với người

<400>	44						
caggtgcagc	tgggtccagag	cggcgccgaa	gtgaagaagc	ccggcagctc	cgtgaaagtg	60	
agctgcaagg	ccagcggcgg	caccttcagc	aactactgga	tgcactgggt	gaggcaggcc	120	
cccgacagc	gcctggagtg	gatgggcgc	acctacagg	gccacagcga	cacctactac	180	
aaccagaagt	tcaagggccg	ggtgaccatc	accgcgcaca	agagcaccag	caccgcctac	240	
atggaactga	gcagcctcag	gagcgaggac	accgctgtgt	attactgctc	caggggcgc	300	
atctacaacg	gctacgacgt	gctggacaac	tggggccagg	gcacactagt	gaccgtgtcc	360	
agcgccagca	ccaagggcc	cagcgtgttc	cccctggccc	ccagcagcaa	gagcaccagc	420	
ggcgccacag	ccgccttggg	ctgcctgggt	aaggactact	tccccgaacc	ggtgaccgtg	480	
tcttgaaca	gcggagccct	gaccagcggc	gtgcacacct	tccccgccgt	gctgcagagc	540	
agcgccctgt	acagcctgag	cagcgtgggt	accgtgcccc	gcagcagcct	gggcacccag	600	
acctacatct	gtaacgtgaa	ccacaagccc	agcaacacca	aggtggacaa	gaaggtggag	660	
ccaagagct	gtgacaagac	ccacacctgc	ccccctgcc	ctgcccccca	gctgctggga	720	
ggccccagcg	tgttctctgt	cccccccaag	cctaaggaca	ccctgatgat	cagcagaacc	780	
cccgaggtga	cctgtgtggt	ggtggatgtg	agccacgagg	accctgaggt	gaagttcaac	840	
tggtagctgg	acggcgtgga	ggtgcacaat	gccaagacca	agcccaggga	ggagcagtag	900	
aacagcacct	accgggtggt	gtccgtgctg	accgtgctgc	accaggattg	gctgaacggc	960	
aaggagtaca	agtgtaaagt	gtccaacaag	gccctgcctg	cccctatcga	gaaaaccatc	1020	
agcaaggcca	agggccagcc	cagagagccc	caggtgtaca	ccctgcccc	tagacagatg	1080	
gagctgacca	agaaccagg	gtccctgacc	tgcctgggtg	agggcttcta	ccccagcgac	1140	
atgcgcgtgg	agtgaggag	caacggccag	cccgagaaca	actacaagac	cacccccctt	1200	
gtgctggaca	gcgatggcag	cttcttctct	tacagcaagc	tgaccgtgga	caagagcaga	1260	

tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
 acccagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

<210> 45

<211> 451

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 45

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1			5						10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	His	Ser	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Ala	Ile	Tyr	Asn	Gly	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Asn	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
		115					120					125			
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
	130					135					140				
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145					150					155					160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
				165					170					175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
			180					185					190		
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
		195					200					205			
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
	210					215					220				
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
225					230					235					240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
				245					250					255	
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
			260					265					270		
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
	275						280					285			
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
	290					295					300				
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325					330					335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
			340					345					350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
		355					360					365			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
	370					375					380				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro

385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 46
<211> 1353
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 46
caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacagag gcctggagtg gatgggccc acctacagg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggccc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaaggggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcgccacag ccgcccctggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcttggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcgccctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgccc gcagcagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tggtcctgtt ccccccaag cctaaggaca cctgatgat cagcagaacc 780
cccgaggtga cctgtgtggt ggtggtggt agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagaca agcccaggga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca cctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgctgtgga agggcttcta cccagcgcac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggcctgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

<210> 47
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 47
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 48

<211> 1353

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 48

```

cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcgggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gcctggagtg gatggggcgcc acctacagg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac cagggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgcccc gcagcagcct gggcaccacg 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgcccccca gctgctggga 720
ggccccagcg tgttcctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccagaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagaca agcccaggga ggagcagtag 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accagattg gaaacacgac 960
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc cagggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtga agggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttctctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

```

<210> 49

<211> 451

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 49

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20          25          30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35          40          45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50          55          60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100          105          110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115          120          125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130          135          140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145          150          155          160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165          170          175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180          185          190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195          200          205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210          215          220

```

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 50

<211> 1353

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 50

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagt gatggggcgc acctacagg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
 atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
 ggcggcacag ccgccttggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
 tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
 agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgccc gcagcagcct gggcaccagc 600
 acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
 cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggg 720
 ggccccagcg tgttcctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
 cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagacca agcccaggga ggagcagtac 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 aaggagtaca agtgtaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgccctggta agggcttcta cccagcgac 1140
 atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200

```
gtgctggaca gcgatggcag cttcttctctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtggt cagctgctcc gtgatgcacg aggccttgca caatcactac 1320
accagaaga gctgagcct gtcccttggc aag                                     1353
```

<210> 51

<211> 451

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 51

Gln 1	Val	Gln	Leu	Val 5	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu 10	Val	Lys	Lys	Pro	Gly 15	Ser
Ser	Val	Lys	Val 20	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser 25	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr 30	Asn	Tyr
Trp	Met	His 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Ile
Gly	Ala 50	Thr	Tyr	Arg	Gly	His 55	Ser	Asp	Thr	Tyr	Tyr 60	Asn	Gln	Lys	Phe
Lys 65	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu 70	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser 75	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr 80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser 85	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Thr	Arg	Gly	Ala 100	Ile	Tyr	Asn	Gly	Tyr 105	Asp	Val	Leu	Asp	Asn 110	Trp	Gly
Gln	Gly	Thr 115	Leu	Val	Thr	Val	Ser 120	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys 125	Gly	Pro	Ser
Val	Phe 130	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser 135	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser 140	Gly	Gly	Thr	Ala
Ala 145	Leu	Gly	Cys	Leu 150	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro 155	Glu	Pro	Val	Thr	Val 160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly 165	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly 170	Val	His	Thr	Phe	Pro 175	Ala
Val	Leu	Gln	Ser 180	Gly	Leu	Tyr	Ser 185	Leu	Ser	Ser	Val 190	Val	Val	Thr	Val
Pro	Ser	Ser 195	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln 200	Thr	Tyr	Ile	Cys 205	Asn	Val	Asn	His
Lys	Pro 210	Ser	Asn	Thr	Lys	Val 215	Asp	Lys	Lys	Val	Glu 220	Pro	Lys	Ser	Cys
Asp 225	Lys	Thr	His	Thr	Cys 230	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala 235	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly 240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe 245	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys 250	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu 255	Met
Ile	Ser	Arg	Thr 260	Pro	Glu	Val	Thr	Cys 265	Val	Val	Val	Asp	Val 270	Ser	His
Glu	Asp	Pro	Glu 275	Val	Lys	Phe	Asn 280	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly 285	Val	Glu	Val
His	Asn 290	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro 295	Arg	Glu	Glu	Gln 300	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
Arg 305	Val	Val	Ser	Val	Leu 310	Thr	Val	Leu	His	Gln 315	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly 320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys 325	Lys	Val	Ser	Asn 330	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro 335	Ile
Glu	Lys	Thr	Ile 340	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly 345	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro 350	Gln	Val
Tyr	Thr	Leu 355	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp 360	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn 365	Gln	Val	Ser
Leu	Thr 370	Cys	Leu	Val	Lys	Gly 375	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp 380	Ile	Ala	Val	Glu

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 52

<211> 1353

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 52

```
caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacagag gcctggagtg gatcggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggcgaccctc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcggcacag ccgcccctggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgccc gcagcagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tggtcctggt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagacca agcccagga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgtaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgctgtgga agggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcagc aggccctgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353
```

<210> 53

<211> 451

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 53

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe

50		55		60	
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr					
65		70		75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
	85		90		95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly					
	100		105		110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser					
	115		120		125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala					
	130		135		140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val					
145		150		155	160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala					
	165		170		175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val					
	180		185		190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His					
	195		200		205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys					
	210		215		220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly					
225		230		235	240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met					
	245		250		255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His					
	260		265		270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val					
	275		280		285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr					
	290		295		300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly					
305		310		315	320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile					
	325		330		335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val					
	340		345		350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser					
	355		360		365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu					
	370		375		380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro					
385		390		395	400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val					
	405		410		415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met					
	420		425		430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser					
	435		440		445
Pro Gly Lys					
450					

<210> 54

<211> 1353

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 54

```

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gcctggagtg gatggggcgc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac cagggggcgc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcgccacag ccgccctggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgcccc gcagcagcct gggcaccacg 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tggtcctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccagggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagaca agcccaggga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgtgc accgtgtgtc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgtaaagt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgccctgtga agggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgtctc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag                                     1353

```

<210> 55

<211> 451

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 55

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1              5              10              15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
      20              25              30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35              40              45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
      50              55              60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65              70              75              80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85              90              95
Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
      100              105              110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
      115              120              125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
      130              135              140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
      145              150              155              160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
      165              170              175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
      180              185              190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
      195              200              205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

```

210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		240
	245	250
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		255
	260	265
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		270
	275	280
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		285
	290	295
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		300
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		320
	325	330
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		335
	340	345
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		350
	355	360
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		365
	370	375
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		380
385	390	395
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		400
	405	410
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		415
	420	425
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		430
	435	440
Pro Gly Lys		445
450		

<210> 56

<211> 1353

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 56

```

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gcctggagtg gatgggccc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggccc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcgccacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgcgtg gctgcagagc 540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccc gcagcagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttctctgt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagacca agcccaggga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgtaaggt gtccaacaag gccctgctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgccctggtg agggcttcta cccagcgcgac 1140

```

```

atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

```

<210> 57

<211> 451

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 57

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20          25          30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35          40          45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50          55          60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100          105          110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115          120          125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130          135          140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145          150          155          160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165          170          175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180          185          190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195          200          205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210          215          220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225          230          235          240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245          250          255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260          265          270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275          280          285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290          295          300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305          310          315          320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325          330          335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340          345          350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355          360          365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

```

370						375										380
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	
385						390				395					400	
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	
				405					410					415		
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	
			420					425					430			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	
		435					440					445				
Pro	Gly	Lys														
	450															

<210> 58

<211> 1353

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 58

```

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacagag gcctggagtg gatgggccc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggccc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcgccacag ccgcccctgg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcttgaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcgccctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgccc gcagcagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
ccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttcctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccgagtgga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagacca agcccaggga ggagcagtag 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgtaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgctgtgta agggcttcta cccagcgcac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggcctgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag

```

<210> 59

<211> 451

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 59

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	
1				5					10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	
			20					25					30			
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
		35					40					45				

Gly	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	His	Ser	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95
Thr	Arg	Gly	Ala	Ile	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Asn	Trp	Gly	100	105	110
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	115	120	125
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	130	135	140
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	145	150	155
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	165	170	175
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	180	185	190
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	195	200	205
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	210	215	220
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	225	230	235
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	245	250	255
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	260	265	270
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	275	280	285
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	290	295	300
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	305	310	315
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	325	330	335
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	340	345	350
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	355	360	365
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	370	375	380
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	385	390	395
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	405	410	415
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	420	425	430
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	435	440	445
Pro	Gly	Lys														450		

<210> 60

<211> 1353

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 60

```

cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcta caccctcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacagag gcctggagtg gatggggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgcccaga agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac cagggggcgcc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgcccga gcagcagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
ccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tggtcctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagaca agcccaggga ggagcagtag 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtctaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgccctggtg agggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttctcgt tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcagc aggccctgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

```

<210> 61

<211> 451

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 61

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20          25          30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35          40          45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50          55          60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100          105          110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115          120          125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130          135          140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145          150          155          160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165          170          175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180          185          190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195          200          205

```

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 62

<211> 1353

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 62

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagt gatcggcgcc acctacagg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggcgaccctc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccttgccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
 ggcgccacag cgcgcctggg ctgcctggtg aaggactact tcccgaacc ggtgaccgtg 480
 tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tcccgcctg gctgcagagc 540
 agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcaccagc 600
 acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
 cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
 ggccccagcg tgttcctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
 cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagacca agcccaggga ggagcagtac 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 aaggagtaca agtgtaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080

```

gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctgggtga agggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggcctgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

```

<210> 63

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 63

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20           25           30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35           40           45
Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His 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 Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100          105          110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115          120          125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130          135          140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145          150          155          160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165          170          175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180          185          190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195          200          205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

```

<210> 64

<211> 642

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 64

```

gacatccaga tgaccagag ccctagctca ctgagcgcca gogtggggcga cagggtgacc 60
attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgccacgc 180
aggttcagcg gaagcggcag cggcacccgat ttacacctga ccatctccag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tccctggac tttcggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacggtg gccgccccca gogtggtcat cttccccccc 360
agcgatgagc agctgaagag cggcacccgc agcgtggtgt gtctgctgaa caactttctac 420

```



```

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgcc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

```

<210> 65

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 65

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20           25           30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35           40           45
Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100          105          110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115          120          125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130          135          140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145          150          155          160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165          170          175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180          185          190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195          200          205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

```

<210> 66

<211> 642

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 66

```

gacatccaga tgacccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgccagc 180
aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat tacacctga ccatctccag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac ttctggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacgggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc 360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgcc tgcagagcgg caacagccag 480

```

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 67

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 67

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	Ser	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
			20				25					30			
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Glu	Leu	Val	Ile
		35				40				45					
Tyr	Tyr	Thr	Ser	Asn	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55				60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75				80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Arg	Lys	Leu	Pro	Trp
				85				90					95		
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
		115					120					125			
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
	130					135					140				
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
145					150					155				160	
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
				165					170					175	
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
			180					185					190		
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
		195					200					205			
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
			210												

<210> 68

<211> 642

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 68

gacatccagc	tgacccagag	ccctagctca	ctgagcgcca	gcgtgggcga	cagggtgacc	60
attacctgct	ccgccagcca	ggacatcagc	aactacctga	actggtacca	gcagaagccc	120
ggcaaggccc	ccgagctggg	gatctactac	acctccaacc	tgcactccgg	cgtgcccagc	180
aggttcagcg	gaagcggcag	cggcaccgat	tacaccctga	ccatctccag	cctgcagccc	240
gaggacttcg	ccacctacta	ctgccagcag	tacaggaagc	ttccctggac	tttcggccag	300
ggcaccaaac	tggagatcaa	gcgtacgggtg	gccgccccca	gcgtgttcat	cttccccccc	360
agcgatgagc	agctgaagag	cggcaccgcc	agcgtgggtg	gtctgctgaa	caacttctac	420
ccccggggag	ccaaggtgca	gtggaaggtg	gacaatgccc	tgcagagcgg	caacagccag	480
gagagcgtga	ccgagcagga	cagcaaggac	tccacctaca	gcctgagcag	caccctgacc	540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 69
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 69
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ala
 115

<210> 70
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> mus musculus

<400> 70
 gaggtccagt tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctgggggcttc agtgaagata 60
 tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaagtgggt gaagcagagc 120
 catggaaaga gccttgagtg gattggagag atttataccta ataatgggtg tattacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaatgggttac 300
 gagtttgttt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgca 345

<210> 71
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 71
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Ala Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 72
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> mus musculus

<400> 72
 gatatccaga tgacacagac tgcacccctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
 atcagttgca gtgcaagtca gggcattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 240
 gaagatatgt ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtggac gttcgggtga 300
 ggcaccaagc tggaaatcaa acgg 324

<210> 73
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 73
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 74

<211> 1335

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 74

gaggtccagt tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
 tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaagtgggt gaagcagagc 120
 catggaaaga gccttgagtg gattggagag atttataccta ataatggtgg tattacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaatggttac 300
 gagtttgttt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgcagccaa aacaacagcc 360
 cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gcggcgggcac agccgccctg 420
 ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
 agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
 aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag 660
 acccacacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gaggccccag cgtgttctctg 720
 tcccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
 gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
 gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag 960
 gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
 cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
 gtgtccctga cctgcctggg gaagggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
 agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
 agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
 ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
 ctgtcccctg gcaag 1335

<210> 75

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 75

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Ala Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
          20           25           30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
          35           40           45
Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65           70           75           80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
          85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
          100          105          110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
          115          120          125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
          130          135          140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145          150          155          160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
          165          170          175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
          180          185          190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
          195          200          205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
          210

```

<210> 76

<211> 642

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 76

```

gatatccaga tgacacagac tgcatacctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gtgcaagtca gggcattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 240
gaagatattg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtggac gttcgggtgga 300
ggcaccaagc tggagctgaa acgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc 360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

```

<210> 77

<211> 115

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 77

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

<210> 78

<211> 345

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 78

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaaggtg 60
 agctgcaagg ctacgaggcg caccttcagc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatgggagc atctacccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caggggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

<210> 79

<211> 115

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 79

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

<210> 80
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 80
 caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaaggtg 60
 agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatgggagag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caggggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

<210> 81
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 81
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 82
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 82
 caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaaggtg 60
 agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatgggagag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caacggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

<210> 83
 <211> 115

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 83

```

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

```

<210> 84

<211> 345

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 84

```

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccgggtccag cgtgaaggtg 60
agctgcaagg ctacgcgcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccggccagg gactggagtg gataggcgag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggcgaccctc accgtcgaca aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gacgcaggac accgccgtgt actactgcgc caacggctac 300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

```

<210> 85

<211> 115

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 85

```

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

```

				85						90						95			
Ala	Asp	Gly	Tyr	Glu	Phe	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr				
			100					105					110						
Val	Ser	Ser																	
			115																

<210> 86
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 86
 caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaaggtg 60
 agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatgggcgag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cgacggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

<210> 87
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 87
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 88
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 88
 caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaaggtg 60
 agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120

```

ccccgccagg gactggagtg gatagggcag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggcgaccctc accgtcgaca aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caacggctac 300
gagttcgact attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

```

<210> 89

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 89

```

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

```

<210> 90

<211> 324

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 90

```

gacatccaga tgacccagag cccctcaagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgact 60
atcacctgca gcgcctccca gggcatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ctaagctgct gatctactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgccagcc 180
aggttctccg gcagcggcag cggaaccgac ttcaccctga ccattagcag cctccagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgccctggac cttcgggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgt 324

```

<210> 91

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 91

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
          20           25           30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
          35           40           45

```

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

<210> 92
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 92
 gacatccaga tgacccagag cccctcaagc ctgagcgcca gcgtgggcga caggggtgact 60
 atcacctgca gcgcctccca gggcatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ctaagctgct gatctactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgcccagc 180
 aggttctccg gcagcggcag cggaaccgac tacaccctga ccattagcag cctccagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgccctggac cttcggccag 300
 ggcaccaaac tggagatcaa gcgt 324

<210> 93
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 93
 Asp Tyr Tyr Met Lys
 1 5

<210> 94
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 94
 Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 95
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 95
 Gly Tyr Glu Phe Val Tyr
 1 5

<210> 96
 <211> 11
 <212> PRT

<213> mus musculus

<400> 96

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

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 97

Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser
1 5

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 98

Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 99

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 99

Gly Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5

<210> 100

<211> 445

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 100

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

Ala Arg Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 101

<211> 1335

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 101

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg ctagcggcgg caccttcagc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatgggagcag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caggggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360

```

cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc aagagcacca gcggcggcac agccgcctg 420
ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag 660
acccacacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gaggccccag cgtgttctg 720
ttccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa ccccgaggt gacctgtgtg 780
gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagtca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag 960
gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
gtgtccctga cctgcctggg gaagggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
ctgtcccctg gcaag                                     1335

```

<210> 102

<211> 445

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 102

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20          25          30
Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35          40          45
Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50          55          60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100          105          110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115          120          125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130          135          140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145          150          155          160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165          170          175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180          185          190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195          200          205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210          215          220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225          230          235          240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245          250          255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260          265          270

```

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 103

<211> 1335

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 103

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg ctacgggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatgggagag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgcccaga aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caggggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
 cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc aagagcacca gcggcgccac agccgccttg 420
 ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg 540
 agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
 aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agccaagag ctgtgacaag 660
 acccacacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttctctg 720
 ttccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
 gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
 gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag 960
 gtgtccaaca aggccctgcc tgccccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
 cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
 gtgtccctga cctgcctggg gaagggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgaggc 1140
 agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
 agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
 ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
 ctgtccccctg gcaag 1335

<210> 104

<211> 445

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 104

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
			20				25						30		
Tyr	Met	Lys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Glu	Ile	Tyr	Pro	Asn	Asn	Gly	Gly	Ile	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75						80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Asn	Gly	Tyr	Glu	Phe	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro
		115					120					125			
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val
	130					135					140				
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala
145					150					155					160
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly
			165					170						175	
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly
			180					185					190		
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys
	195					200						205			
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys
	210					215					220				
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
225					230					235					240
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
			245						250					255	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
			260					265					270		
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
		275				280						285			
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
	290					295					300				
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
305					310					315					320
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
			325						330					335	
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
			340					345					350		
Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
		355					360					365			
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln
	370					375					380				
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
385					390					395					400
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
			405						410					415	
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
			420					425					430		
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys			
		435					440					445			

<210> 105
 <211> 1335
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 105
 cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccgggtccag cgtgaaggtg 60
 agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatgggagag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgagc caacggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
 cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gcggcgccac agccgccctg 420
 ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg 540
 agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
 aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag 660
 acccacacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttctctg 720
 ttccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa ccccgaggt gacctgtgtg 780
 gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
 gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag 960
 gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
 cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
 gtgtccctga cctgcctggg gaagggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
 agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
 agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
 ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
 ctgtcccctg gcaag 1335

<210> 106
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 106
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

130		135		140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala				
145		150		155
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly				160
	165		170	
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly				175
	180		185	190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys				
	195		200	205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys				
	210		215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu				
225		230		235
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu				240
	245		250	
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys				255
	260		265	270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys				
	275		280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu				
	290		295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys				
305		310		315
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys				320
	325		330	
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser				335
	340		345	350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys				
	355		360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln				
	370		375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly				
385		390		395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln				
	405		410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn				
	420		425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys				
	435		440	445

<210> 107

<211> 1335

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 107

```

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg ctacgagcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccggccagg gactggagtg gataggcgag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggcgaccctc accgtcgaca aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgcctgtg actactgcgc caacggctac 300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
cccagcgtgt tccccctggc ccccgacagc aagagcacca gcggcgccac agccgccttg 420
ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag 660

```

```

accacacacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gaggccccag cgtgttcctg 720
ttccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagtcca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcaca atgccaaagac caagcccagg gagggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag 960
gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
cccagagagc cccagggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
gtgtccctga cctgcctggt gaagggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaacggcc agcccagagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
ctgtcccctg gcaag                                     1335

```

<210> 108

<211> 445

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 108

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	20	25	30	
Tyr	Met	Lys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	35	40	45	
Gly	Glu	Ile	Tyr	Pro	Asn	Asn	Gly	Gly	Ile	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Asp	Gly	Tyr	Glu	Phe	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	100	105	110	
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	115	120	125	
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	130	135	140	
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	145	150	155	160
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	165	170	175	
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	180	185	190	
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	195	200	205	
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	210	215	220	
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	225	230	235	240
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	245	250	255	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	260	265	270	
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	275	280	285	
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	290	295	300	
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys				

```

305          310          315          320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
          325          330          335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
          340          345          350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
          355          360          365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
          370          375          380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385          390          395          400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
          405          410          415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
          420          425          430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
          435          440          445

```

<210> 109

<211> 1335

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 109

```

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaaggtg 60
agctgcaagg ctacgaggta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccgccagag gactggagtg gatgggagag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cgacggctac 300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc aagagcacca gcggcgccac agccgcctg 420
ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcgagacc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag 660
accacacact gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gaggccccag cgtgttctctg 720
ttccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag 960
gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
gtgtccctga cctgcctggg gaagggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
ctgtccctg gcaag                                     1335

```

<210> 110

<211> 445

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 110

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Met	Lys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Glu	Ile	Tyr	Pro	Asn	Asn	Gly	Gly	Ile	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Asn	Gly	Tyr	Glu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro
		115					120					125			
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val
	130					135					140				
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala
145					150					155					160
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly
			165						170					175	
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly
			180						185				190		
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys
		195					200					205			
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys
	210					215					220				
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
225					230					235					240
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
			245						250					255	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
			260					265					270		
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
		275					280					285			
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
	290					295					300				
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
305					310					315					320
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
			325						330					335	
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
			340					345					350		
Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
		355					360					365			
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln
	370					375					380				
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
385					390					395					400
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
			405						410					415	
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
			420					425					430		
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys			
		435					440					445			

<210> 111
 <211> 1335
 <212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 111

```

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaaggtg 60
agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccgccagag gactggagtg gataggcgag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggcgaccctc accgtcgaca aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caacggctac 300
gagttcgact attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc aagagcacca gcggcggcac agccgccctg 420
ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
aaccacaagc ccagcaaacac caaggtggac aagaaggtgg agccaagag ctgtgacaag 660
acccacacct gcccccctg cctgcccccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttcctg 720
ttccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
gtggtgggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag 960
gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
gtgtccctga cctgcctggg gaagggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
ctgtcccctg gcaag                                     1335

```

<210> 112

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 112

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
          20           25           30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
          35           40           45
Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His 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 Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
          85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
          100          105          110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
          115          120          125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
          130          135          140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
          145          150          155          160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
          165          170          175

```

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 113
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 113
 gacatccaga tgacccagag cccctcaagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgact 60
 atcacctgca gcgcctccca gggcatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ctaagctgct gatctactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgccccagc 180
 aggttctccg gcagcggcag cggaaccgac ttcaccctga ccattagcag cctccagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgccctggac cttcgggccag 300
 ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacgggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc 360
 agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
 ccccgaggag ccaaggtgca gtggaagggtg gacaatgcc tgcagagcgg caacagccag 480
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 114
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 114
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 115
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể được làm tương thích với người

<400> 115
 gacatccaga tgacccagag cccctcaagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgact 60
 atcacctgca ggcctccca gggcatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ctaagctgct gatctactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgccagc 180
 aggttctccg gcagcggcag cggaaccgac tacaccctga ccattagcag cctccagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgccctggac cttcggccag 300
 ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc 360
 agcgatgagc agctgaagag cggcacccgc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
 ccccgaggag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 116
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 116
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Val Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 117
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> mus musculus

<400> 117
 gaggtgcagc tgcagcagag cggccccgtg ctggtgaagc ctggagccag cgtgaaaatg 60
 agctgcgaag ccagcggcta caccttcacc gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
 cacggcaaga ccctggagtg gatcggcgtg atcaaccct acaacggggg caccgactac 180

aaccagaagt	tcaagggcaa	ggccactctg	accgtggaca	agagctccag	caccgcctac	240
atggaactga	acagcctcac	ctctgaggac	agcgccgtct	attactgcgc	caggagcgtg	300
tacgactacc	cottcgacta	ctggggccag	ggcacactag	tgaccgtgtc	cagc	354

<210> 118

<211> 448

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$

<223> Trình tự kháng thể khám

<400> 118

Glu 1	Val	Gln	Leu	Gln 5	Gln	Ser	Gly	Pro	Val 10	Leu	Val	Lys	Pro	Gly 15	Ala
Ser	Val	Lys	Met 20	Ser	Cys	Glu	Ala	Ser 25	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr 30	Asp	Tyr
Tyr	Met	Asn 35	Trp	Val	Lys	Gln	Ser 40	His	Gly	Lys	Thr	Leu 45	Glu	Trp	Ile
Gly	Val 50	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn 55	Gly	Gly	Thr	Asp	Tyr 60	Asn	Gln	Lys	Phe
Lys 65	Gly	Lys	Ala	Thr 70	Leu	Thr	Val	Asp	Lys 75	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr 80
Met	Glu	Leu	Asn 85	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu 90	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr 95	Tyr	Cys
Ala	Arg	Ser	Val 100	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Phe 105	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln 110	Gly	Thr
Leu	Val	Thr 115	Val	Ser	Ser	Ala	Ser 120	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser 125	Val	Phe	Pro
Leu	Ala 130	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser 135	Thr	Ser	Gly	Gly 140	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
Cys 145	Leu	Val	Lys	Asp 150	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro 155	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn 160
Ser	Gly	Ala	Leu 165	Thr	Ser	Gly	Val	His 170	Thr	Phe	Pro	Ala	Val 175	Leu	Gln
Ser	Ser	Gly 180	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser 185	Ser	Val	Val	Thr	Val 190	Pro	Ser	Ser
Ser	Leu	Gly 195	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile 200	Cys	Asn	Val	Asn	His 205	Lys	Pro	Ser
Asn	Thr 210	Lys	Val	Asp	Lys	Lys 215	Val	Glu	Pro	Lys	Ser 220	Cys	Asp	Lys	Thr
His 225	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys 230	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu 235	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser 240
Val	Phe	Leu	Phe 245	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp 250	Thr	Leu	Met	Ile 255	Ser	Arg
Thr	Pro	Glu 260	Val	Thr	Cys	Val	Val 265	Val	Asp	Val	Ser	His 270	Glu	Asp	Pro
Glu	Val	Lys 275	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val 280	Asp	Gly	Val	Glu	Val 285	His	Asn	Ala
Lys	Thr 290	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu 295	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr 300	Tyr	Arg	Val	Val
Ser 305	Val	Leu	Thr	Val	Leu 310	His	Gln	Asp	Trp	Leu 315	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr 320
Lys	Cys	Lys	Val 325	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu 330	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu 335	Lys	Thr
Ile	Ser	Lys 340	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro 345	Arg	Glu	Pro	Gln	Val 350	Tyr	Thr	Leu
Pro	Pro	Ser 355	Arg	Asp	Glu	Leu 360	Thr	Lys	Asn	Gln	Val 365	Ser	Leu	Thr	Cys
Leu	Val 370	Lys	Gly	Phe	Tyr 375	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val 380	Glu	Trp	Glu	Ser

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 119

<211> 1344

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 119

```

gaggtgcagc tgcagcagag cggccccgtg ctggtgaagc ctggagccag cgtgaaaatg 60
agctgcgaag ccagcggcta caccttcacc gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
cacggcaaga ccttggagtg gatcggcgtg atcaaccctt acaacggggg caccgactac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccactctg accgtggaca agagctccag caccgcctac 240
atggaactga acagcctcac ctctgaggac agcgccgtct attactgcgc caggagcgtg 300
tacgactacc ccttcgacta ctggggccag ggcacactag tgaccgtgtc cagcgccagc 360
accaagggcc ccagcgtgtt cccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca 420
gccgccctgg gctgcctggt gaaggactac ttccccgaac cggtgaccgt gtccctggaac 480
agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgcgg tgctgcagag cagcggcctg 540
tacagcctga gcagcgtggt gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600
tgtaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccaagagc 660
tgtgacaaga cccacacctg cccccctgc cctgcccccg agctgctggg agggcccagc 720
gtgttctctg tcccccccaa gcctaaggac accctgatga tcagcagaac ccccgaggtg 780
acctgtgtgg tgggtgatgt gagccacgag gaccctgagg tgaagttcaa ctggtacgtg 840
gacggcgtgg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc 900
taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaggagtac 960
aagtgttaag tgtccaacaa ggccctgcct gccctatcg agaaaacat cagcaaggcc 1020
aagggccagc ccagagagcc ccaggtgtac accctgcccc ctacgagaga tgagctgacc 1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggtg aagggttctt accccagcga catcgccgtg 1140
gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac 1200
agcgatggca gcttcttctt gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag 1260
ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gagggcctgc acaatcacta caccagaag 1320
agcctgagcc tgtcccctgg caag 1344

```

<210> 120

<211> 111

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 120

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

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

<210> 121
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> mus musculus

<400> 121
 gacatcgtcc tgacccagag ccccgccagc ctggccgtga gcctgggcca gagggccaca 60
 atcagctgca gggcctctga gtccgtgagc atccacggca cccacctgat gcactggtat 120
 cagcagaagc ccggccagcc tcccaagctg ctgactctacg ccgccagcaa cctggagagc 180
 ggcgtgcccc ctaggttcag cggaagcggc agcgagaccg acttcaccct gaacatccac 240
 cccgtggagg aggaagacgc cgccacctac ttctgccagc agagcatcga ggacccagc 300
 accttcggcg ggggcaccaa gctcgagatt aagcgt 336

<210> 122
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 122
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val
 20 25 30
 Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
 35 40 45
 Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60
 Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly
 65 70 75 80
 Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu
 85 90 95
 Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln
 100 105 110
 Gln Ser Ile Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
 115 120 125
 Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 130 135 140
 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 145 150 155 160
 Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 165 170 175
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 180 185 190
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 195 200 205
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 210 215 220
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 123
 <211> 711
 <212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 123

```
atgggctggg cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac 60
atcgtcctga cccagagccc cgccagcctg gccgtgagcc tgggccagag ggccacaatc 120
agctgcaggg cctctgagtc cgtgagcatc cacggcaccc acctgatgca ctggtatcag 180
cagaagcccc gccagcctcc caagctgctg atctacgccg ccagcaacct ggagagcggc 240
gtgcccgtta ggttcagcgg aagcggcagc gagaccgact tcaccctgaa catccacccc 300
gtggaggagg aagacgccgc cacctacttc tgccagcaga gcatcgagga ccccaggacc 360
ttcggcgggg gcaccaagct cgagattaag cgtacgggtg ccgccccag cgtgttcata 420
ttccccccca gcgatgagca gctgaagagc ggcaccgcca gcgtggtgtg tctgctgaac 480
aacttctacc cccgggaggc caaggtgcag tgggaagggtg acaatgccct gcagagcggc 540
aacagccagg agagcgtgac cgagcaggac agcaaggact ccacctacag ctaggcagc 600
accctgacct tgagcaaggc cgactacgag aagcacaagg tgtacgcctg tgaggtgacc 660
caccagggcc tgtccagccc cgtgaccaag agcttcaacc ggggcgagtg c 711
```

<210> 124

<211> 119

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 124

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

<210> 125

<211> 357

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 125

```
gaggtgcagc tgcagcagag cggccccgag ctggtgaaac ccggcaccag cgtgaagatc 60
ccctgcaaga cctctggcta catcttcacc gactacagca togactgggt gaagcagagc 120
cacggcaagt ctctggagtg gattggggac atcgaccca actacggcga cccatctac 180
aaccacaagt tcaagggcaa ggccaccctg accgtggaca ggagcagcag caccgcctac 240
atggaactca ggagcctgac cagcgaggac accgccgtgt atttttgcgc caggagggcc 300
accggcactg attggttcgc cttctggggc cagggcacac tagtgaccgt gtccagc 357
```

<210> 126

<211> 449

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 126

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Thr	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Ile	Pro	Cys	Lys	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ile	Phe	Thr	Asp	Tyr	20	25	30	
Ser	Ile	Asp	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile	35	40	45	
Gly	Asp	Ile	Asp	Pro	Asn	Tyr	Gly	Asp	Pro	Ile	Tyr	Asn	His	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Arg	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Arg	Ala	Thr	Gly	Thr	Asp	Trp	Phe	Ala	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	100	105	110	
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	115	120	125	
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	130	135	140	
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	145	150	155	160
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	165	170	175	
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	180	185	190	
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	195	200	205	
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	210	215	220	
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	225	230	235	240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	245	250	255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	260	265	270	
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	275	280	285	
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	290	295	300	
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	305	310	315	320
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	325	330	335	
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	340	345	350	
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	355	360	365	
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	370	375	380	
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	385	390	395	400
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	405	410	415	
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	420	425	430	
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	435	440	445	
Lys																			

<210> 127
 <211> 1347
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 127
 gaggtgcagc tgcagcagag cggccccgag ctggtgaaac ccggcaccag cgtgaagatc 60
 ccctgcaaga cctctggcta catcttcacc gactacagca tcgactgggt gaagcagagc 120
 cacggcaagt ctctggagtg gattggggac atcgacccca actacggcga ccccatctac 180
 aaccacaagt tcaagggcaa ggccaccctg accgtggaca ggagcagcag caccgcctac 240
 atggaactca ggagcctgac cagcgaggac accgccgtgt atttttgcgc caggagggcc 300
 accggcactg attggttcgc cttctggggc cagggcacac tagtgaccgt gtccagcgcc 360
 agcaccaagg gccccagcgt gttccccctg gccccagca gcaagagcac cagcggcggc 420
 acagccgccc tgggctgcct ggtgaaggac tacttccccg aaccggtgac cgtgtcctgg 480
 aacagcggag ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ccgtgctgca gagcagcgcc 540
 ctgtacagcc tgagcagcgt ggtgaccgtg cccagcagca gcctggggcac ccagacctac 600
 atctgtaacg tgaaccacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagaaggt ggagcccaag 660
 agctgtgaca agaccacac ctgccccccc tgccctgccc ccgagctgct gggaggcccc 720
 agcgtgttcc tggtcccccc caagcctaag gacaccctga tgatcagcag aacccccgag 780
 gtgacctgtg tgggtgtgga tgtgagccac gaggaccctg aggtgaagtt caactggtac 840
 gtggacggcg tggaggtgca caatgccaa gacgaagccca gggaggagca gtacaacagc 900
 acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag 960
 tacaagtgtg aggtgtccaa caaggccctg cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag 1020
 gccaagggcc agcccagaga gccccagggtg tacaccctgc cccctagcag agatgagctg 1080
 accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
 gtggagtggg agagcaacgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc cctgtgtctg 1200
 gacagcgatg gcagcttctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagag cagatggcag 1260
 cagggcaacg tggtcagctg ctccgtgatg cagcaggccc tgcacaatca ctacaccag 1320
 aagagcctga gcctgtcccc tggcaag 1347

<210> 128
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 128
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Thr Ile Leu Ala Asp 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
 Gly Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 100 105

<210> 129
 <211> 324
 <212> ADN

<213> mus musculus

<400> 129

```
gacatccaga tgacccagag ccccgctagc ctcagcgtgt ccgtcggcga gaccgtgacc 60
atcacctgca gggccagcga gaacatctac aacaacctgg cctggtatca gcagaagcag 120
ggcaaaagcc cccagctgct ggtgtacgcc gccaccattc tggccgacgg cgtgcccagc 180
aggttctctg gaagcggcag cggcaccag tacagcctga agatcaacag cctgcagagc 240
ggggacttcg gcacctacta ctgccagcac ttctggggca ctcccctgac cttcggagcc 300
ggcaccaagc tggagctgaa gcgt                                     324
```

<210> 130

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 130

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1           5           10           15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn
20          25          30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35          40          45
Tyr Ala Ala Thr Ile Leu Ala Asp 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
Gly Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
85          90          95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100         105         110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115         120         125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130         135         140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145         150         155         160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165         170         175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180         185         190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195         200         205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
```

<210> 131

<211> 642

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 131

```
gacatccaga tgacccagag ccccgctagc ctcagcgtgt ccgtcggcga gaccgtgacc 60
atcacctgca gggccagcga gaacatctac aacaacctgg cctggtatca gcagaagcag 120
ggcaaaagcc cccagctgct ggtgtacgcc gccaccattc tggccgacgg cgtgcccagc 180
```



```

aggttctctg gaagcggcag cggcaccag tacagcctga agatcaacag cctgcagagc 240
ggggacttcg gcacctacta ctgccagcac ttctggggca ctcccctgac cttcggagcc 300
ggcaccaagc tggagctgaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc 360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

```

<210> 132
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> mus musculus

```

<400> 132
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20          25          30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35          40          45
Gly Ile Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50          55          60
Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Gly Ile Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100          105          110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 133
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> mus musculus

```

<400> 133
caggtgcagc tccagcagcc cggagccgaa ctggtgaagc ccggagccag cgtcaaactg 60
tcctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaagcagagg 120
cccgccagc gcctggagt gatcgcatc atccaccca acagcgggag caccaactac 180
aacgagaagt tcaagagcaa ggccaccctg accgtggaca agagcagcag cactgcctac 240
atgcagctga gcagcctgac cagcgaggac agcgtgtgt actactgcgc caggggcatc 300
tacgactacc ccttcgccta ttggggccag ggcacactag tgaccgtgtc cagc 354

```

<210> 134
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể khảm

```

<400> 134
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20          25          30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35          40          45

```

Gly	Ile	Ile	His	Pro	Asn	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	50	55	60
Lys	Ser	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95
Ala	Arg	Gly	Ile	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	100	105	110
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	115	120	125
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	130	135	140
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	145	150	155
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	165	170	175
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	180	185	190
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	195	200	205
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	210	215	220
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	225	230	235
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	245	250	255
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	260	265	270
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	275	280	285
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	290	295	300
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	305	310	315
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	325	330	335
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	340	345	350
Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	355	360	365
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	370	375	380
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	385	390	395
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	405	410	415
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	420	425	430
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	435	440	445

<210> 135

<211> 1344

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khám

<400> 135

```

caggtgcagc tccagcagcc cggagccgaa ctggtgaagc ccggagccag cgtcaaactg 60
tcctgcaagg ccagcggcta cactttcacc aactactgga tgcactgggt gaagcagagg 120
cccggccagg gcctggagtg gatcggcatc atccacccca acagcgggag caccaactac 180
aacgagaagt tcaagagcaa ggccaccctg accgtggaca agagcagcag cactgcctac 240
atgcagctga gcagcctgac cagcaggagc agcgtgtgt actactgcgc caggggcatc 300
tacgactacc ccttcgccta ttggggccag ggcacactag tgaccgtgtc cagcgccagc 360
accaagggcc ccagcgtgtt ccccttgccc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca 420
gccgccctgg gctgcctggg gaaggactac ttccccgaac cggtgaccgt gtcctggaac 480
agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg 540
tacagcctga gcagcgtggt gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600
tgtaacgtga accacaagcc cagcaaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccaagagc 660
tgtgacaaga cccacacctg cccccctgc cctgcccccg agctgctggg agggcccagc 720
gtgttcctgt tcccccccaa gcctaaggac accctgatga tcagcagaac ccccgaggtg 780
acctgtgtgg tgggtggatgt gagccacgag gacctgagg tgaagttcaa ctggtacgtg 840
gacggcgtgg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc 900
taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaggagtac 960
aagtgtaaag tgtccaacaa ggcctgcct gcccctatcg agaaaacccat cagcaaggcc 1020
aagggccagc ccagagagcc ccaggtgtac accctgcccc ctagcagaga tgagctgacc 1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgcctgttg aagggttctt accccagcga catcgccgtg 1140
gagtgaggga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac 1200
agcgatggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag 1260
ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gagggcctgc acaatcacta caccagaag 1320
agcctgagcc tgtcccctgg caag 1344

```

<210> 136

<211> 112

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 136

```

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

```

<210> 137

<211> 336

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 137

```

gacatcgtgc tgaccagtc tcccgctagc ctggccgtgt ctctgggcca gagggccaca 60
atcagctgca gggccagcga gagcgtcagc attcacggca cccacctgat gcactggtac 120
cagcagaagc ccggccagcc tccaagctc ctgatctacg ccgccagcaa cctggaaagc 180
ggagtccccg ccaggttcag cggcagcggc tccgagaccg acttcaccct gaacatccac 240
cccggtggagg aggaggacgc cgccacctac ttctgcccagc agagcatcga ggaccacctac 300
accttcggcg gcggcaccaa gctggagatc aagcgt 336

```

<210> 138

<211> 218

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khám

<400> 138

```

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1           5           10           15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
          20           25           30
Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
          35           40           45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
          50           55           60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
          65           70           75           80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
          85           90           95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
          100          105          110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
          115          120          125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
          130          135          140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
          145          150          155          160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
          165          170          175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
          180          185          190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
          195          200          205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
          210          215

```

<210> 139

<211> 654

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khám

<400> 139

```

gacatcgtgc tgacccagtc tcccgctagc ctggccgtgt ctctggggcca gagggccaca 60
atcagctgca gggccagcga gacgctcagc attcacggca cccacctgat gcactggtac 120
cagcagaagc ccggccagcc tcccaagctc ctgatctacg ccgccagcaa cctggaaagc 180
ggagtgcccg ccaggttcag cggcagcggc tccgagaccg acttcaccct gaacatccac 240
cccgtggagg aggaggacgc cgccacctac ttctgccagc agagcatcga ggaccctac 300
accttcggcg gcggcaccaa gctggagatc aagcgtacgg tggccgcccc cagcgtgttc 360
atcttcccc ccagcgatga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgtctgctg 420
aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaatgc cctgcagagc 480
ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccacct cagcctgagc 540
agcacctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgtgaggtg 600
accaccagc gcctgtccag ccccgtagc aagagcttca accggggcga gtgc 654

```

<210> 140

<211> 120

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 140

```

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

```

<210> 141

<211> 360

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 141

```

gaggtgaagc ttctccagtc tggaggtggc ctggtgcagc ctggaggatc cctgaaactc 60
tcctgtgcag cctcaggaat cgatttttagt agatactgga tgagttgggt tcggcgggct 120
ccagggaaag gactagaatg gattggagaa attaatccag ataggagtac aatcaactat 180
gcaccatctc taaaggataa attcatcatc tccagagaca acgccaaaaa tacgctgtac 240
ctgcaaataa gcaaagtgag atctgaggac acagcccttt attactgtgc agttttctac 300
tatgattacg aggtgtctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

```

<210> 142

<211> 450

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 142

```

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

```

130		135		140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser				
145		150		155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val				160
	165		170	
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro				175
	180		185	
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys				190
	195		200	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp				205
	210		215	
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly				220
225		230		235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile				240
	245		250	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu				255
	260		265	
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His				270
	275		280	
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg				285
	290		295	
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys				300
305		310		315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu				320
	325		330	
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr				335
	340		345	
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu				350
	355		360	
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp				365
	370		375	
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val				380
385		390		395
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp				400
	405		410	
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His				415
	420		425	
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro				430
	435		440	
Gly Lys			445	
450				

<210> 143

<211> 1350

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khám

<400> 143

```

gaggtgaagc ttctccagtc tggaggtggc ctggtgcagc ctggaggatc cctgaaactc 60
tcctgtgcag cctcaggaat cgatttttagt agatactgga tgagttgggt tcggcgggct 120
ccagggaaag gactagaatg gatttgagaa attaattccag ataggagtac aatcaactat 180
gcaccatctc taaaggataa attcatcatc tccagagaca acgccaacaaa tacgctgtac 240
ctgcaaatga gcaaagtgag atctgaggac acagcccttt attactgtgc agttttctac 300
tatgattacg aggggtgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360
gccaaaacaa cagccccccag cgtgttcccc ctggcccccga gcagcaagag caccagcggc 420
ggcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgaaccggt gaccgtgtcc 480
tggaacagcg gagccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540

```

```

ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg caccagacc 600
tacatctgta acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc 660
aagagctgtg acaagaccca cacctgcccc ccctgccctg ccccgagct gctgggaggc 720
cccagcgtgt tcctgttccc cccaagcct aaggacaccc tgatgatcag cagaaccccc 780
gaggtgacct gtgtggtggt ggatgtgagc cacgaggacc ctgaggtgaa gttcaactgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaatgcc aagaccaagc ccaggaggag gacgtacaac 900
agcacctacc ggtggtgtgc cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaag 960
gagtacaagt gtaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ctatcgagaa aaccatcagc 1020
aaggccaagg gccagcccag agagcccagc gtgtacaccc tgccccctag cagagatgag 1080
ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgc ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc 1140
gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccctgtg 1200
ctggacagcg atggcagctt ctctctgtac agcaagctga ccgtggacaa gagcagatgg 1260
cagcagggca acgtgttcag ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320
cagaagagcc tgagcctgtc ccctggcaag 1350

```

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 144

```

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

```

<210> 145

<211> 324

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 145

```

gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
gtcacctgca aggccagtca gaatgtggat actaatgtag cctggtatca aaaaaacca 120
gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcatacctacc ggttcagtgg agtccctgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactcttca ccatacagaa tgtgcagtct 240
gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct ttccattcac gttcggctcg 300
gggacaaagt tggaaataaa acgt 324

```

<210> 146

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khâm

<400> 146

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1             5             10             15

```

```

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
      20                      25                      30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
      35                      40                      45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
      50                      55                      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
      65                      70                      75                      80
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Phe
      85                      90                      95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
      100                      105                      110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
      115                      120                      125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
      130                      135                      140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
      145                      150                      155                      160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
      165                      170                      175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
      180                      185                      190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
      195                      200                      205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      210

```

<210> 147

<211> 642

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 147

```

Gly Ala Cys Ala Thr Thr Gly Thr Gly Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys
  1                      5                      10                      15
Ala Gly Thr Cys Thr Cys Ala Ala Ala Ala Thr Thr Cys Ala Thr
      20                      25                      30
Gly Thr Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Ala Gly Thr Ala Gly Gly Ala
      35                      40                      45
Gly Ala Cys Ala Gly Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Cys Ala
      50                      55                      60
Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Ala
      65                      70                      75                      80
Gly Ala Ala Thr Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ala Cys Thr Ala Ala Thr
      85                      90                      95
Gly Thr Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Ala Cys
      100                      105                      110
Ala Ala Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala Ala Thr Cys
      115                      120                      125
Thr Cys Cys Thr Ala Ala Ala Gly Cys Ala Cys Thr Gly Ala Thr Thr
      130                      135                      140
Thr Ala Cys Thr Cys Gly Gly Cys Ala Thr Cys Cys Thr Ala Cys Cys
      145                      150                      155                      160
Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Cys Cys Cys
      165                      170                      175
Thr Gly Ala Thr Cys Gly Cys Thr Thr Cys Ala Cys Ala Gly Gly Cys
      180                      185                      190

```


Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly
 195 200 205
 Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr
 210 215 220
 Cys Ala Gly Cys Ala Ala Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Thr Cys Thr
 225 230 235 240
 Gly Ala Ala Gly Ala Cys Thr Thr Gly Gly Cys Ala Gly Ala Gly Thr
 245 250 255
 Ala Thr Thr Thr Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Ala Thr Ala
 260 265 270
 Thr Ala Ala Cys Ala Gly Cys Thr Thr Thr Cys Cys Ala Thr Thr Cys
 275 280 285
 Ala Cys Gly Thr Thr Cys Gly Gly Cys Thr Cys Gly Gly Gly Ala
 290 295 300
 Cys Ala Ala Ala Gly Thr Thr Gly Gly Ala Ala Thr Ala Ala Ala
 305 310 315 320
 Ala Cys Gly Thr Ala Cys Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys
 325 330 335
 Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Thr Thr Cys Ala Thr Cys Thr
 340 345 350
 Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala Thr Gly Ala
 355 360 365
 Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Gly Gly Cys
 370 375 380
 Ala Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Thr
 385 390 395 400
 Gly Thr Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Thr
 405 410 415
 Cys Thr Ala Cys Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys
 420 425 430
 Ala Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala Gly Gly
 435 440 445
 Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala
 450 455 460
 Gly Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly
 465 470 475 480
 Gly Ala Gly Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Ala Gly Cys
 485 490 495
 Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Cys
 500 505 510
 Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys
 515 520 525
 Ala Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala
 530 535 540
 Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Ala
 545 550 555 560
 Gly Ala Ala Gly Cys Ala Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys
 565 570 575
 Gly Cys Cys Thr Gly Thr Gly Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Cys
 580 585 590
 Ala Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Thr Cys Cys Ala Gly
 595 600 605
 Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys
 610 615 620
 Thr Thr Cys Ala Ala Cys Cys Gly Gly Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr
 625 630 635 640
 Gly Cys

<210> 148

<211> 118
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 148
 Pro Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Val Phe Asp Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 149
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> mus musculus

<400> 149
 ccggtccaac tgcagcagcc tgggactgag ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg 60
 tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga tgcactgggt aaagcagagg 120
 cctggacaag gccttgagt gatcggagt attgatacct ctgatagtta tactaactac 180
 aatcaaaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac 240
 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagacaggtg 300
 tttgactatc ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

<210> 150
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 150
 Pro Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Val Phe Asp Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 151

<211> 1344

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 151

ccggtccaac tgcagcagcc tgggactgag ctggtgagggc ctgggacttc agtgaagttg 60
 tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agccactgga tgcactgggt aaagcagagg 120
 cctggacaag gccttgagtg gatcgagtg attgatcctt ctgatagtta tactaactac 180
 aatcaaaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac 240
 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagacagggtg 300
 tttgactatc ctatggacta ctgggggtcaa ggaacactag tgaccgtgtc cagcgccagc 360
 accaagggcc ccagcgtgtt cccctggtgccc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca 420
 gccgccttg gctgcctggg gaaggactac ttccccgaac cggtgaccgt gtcctggaac 480
 agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgcgg tgctgcagag cagcggcctg 540
 tacagcctga gcagcgtggg gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600

```

tgtaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gccaagagc 660
tgtgacaaga cccacacctg cccccctgc cctgccccg agctgctggg agggccagc 720
gtgttcctgt tcccccccaa gcctaaggac accctgatga tcagcagaac ccccgaggtg 780
acctgtgtgg tgggtggatgt gagccacgag gacctgagg tgaagttcaa ctggtacgtg 840
gacggcgtgg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc 900
taccgggtgg tgtccctgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaggagtac 960
aagtgtgaagg tgtccaacaa ggccctgcct gccctatcg agaaaacat cagcaaggcc 1020
aagggccagc ccagagagcc ccaggtgtac accctgcccc ctagcagaga tgagctgacc 1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgcctgggtg aagggttctt accccagcga catcgccgtg 1140
gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac 1200
agcgatggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag 1260
ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gagggcctgc acaatcacta caccagaag 1320
agcctgagcc tgtccctggt caag 1344

```

<210> 152

<211> 112

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 152

```

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

```

<210> 153

<211> 336

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 153

```

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatTTaat gcactggtac 120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatttatg ctgcatccaa cctagaatct 180
ggagtccttg ccaggttcag tggcagtggt tctgagacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggtatg tgcaacctat ttctgtcagc aaagtattga ggatccgtgg 300
acgttcgggt gaggcaccaa gctggaaatc aaacgt 336

```

<210> 154

<211> 218

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khâm

<400> 154

```

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1             5             10             15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His

```

20 25 30															
Gly	Thr	His	Leu	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
		35				40						45			
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ala
		50				55						60			
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	His
65					70						75				80
Pro	Val	Glu	Glu	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Ser	Ile
				85				90				95			
Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Asn	Arg
		100				105						110			
Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
		115				120						125			
Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
		130				135						140			
Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser
145					150						155				160
Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
				165				170				175			
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys
		180				185						190			
His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro
		195				200						205			
Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
		210				215									

```
<210> 155
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
```

<220>
<223> Trình tự kháng thể khảm

<400>	155					
gacattgtgc	tgacccaatc	tccagcttct	ttggctgtgt	ctctagggca	gagggccacc	60
atctcctgca	gagccagtga	aagtgtcagt	attcatggta	ctcatttaat	gcactggtac	120
caacagaaac	caggacagcc	acccaaactc	ctcatctatg	ctgcatccaa	cctagaatct	180
ggagtcacctg	ccaggttcag	tggcagtggt	tctgagacag	acttcaccct	caacatccat	240
cctgtggagg	aggaggatgc	tgcaacctat	ttctgtcagc	aaagtattga	ggatccgtgg	300
acgttcggtg	gaggcaccaa	gctggaatc	aatcgtacgg	tggccgcccc	cagcgtgttc	360
atcttccccc	ccagcgatga	gcagctgaag	agcggcaccg	ccagcgtggt	gtgtctgctg	420
aacaacttct	acccccggga	ggccaaggtg	cagtggaagg	tggacaatgc	cctgcagagc	480
ggcaacagcc	aggagagcgt	gaccgagcag	gacagcaagg	actccacctc	cagcctgagc	540
agcacccctga	ccctgagcaa	ggccgactac	gagaagcaca	aggtgtacgc	ctgtgaggtg	600
accaccagg	gcctgtccag	ccccgtgacc	aagagcttca	accggggcga	gtgc	654

```
<210> 156
<211> 118
<212> PRT
<213> mus musculus
```

<400> 156

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
			20					25					30		
Glu	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Thr	Pro	Val	His	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Ala	Ile	Asp	Pro	Glu	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe

50		55		60
Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr				
65		70		75
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys				
	85		90	
Thr Arg Ser Ile Tyr Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr				
	100		105	110
Thr Leu Thr Val Ser Ser				
115				

<210> 157

<211> 354

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 157

```

cagggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggggcttc agtgacgctg 60
tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120
cctgtgcatg gcctggaatg gattggagct attgatectg aaactgggtg tactgcctac 180
aatcagaagt tcaagggcaa ggccatactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagatcgatt 300
tatgattact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

```

<210> 158

<211> 448

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 158

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala				
1	5	10	15	
Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr				
	20	25	30	
Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile				
	35	40	45	
Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe				
	50	55	60	
Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr				
65	70	75	80	
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys				
	85	90	95	
Thr Arg Ser Ile Tyr Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr				
	100	105	110	
Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Phe Pro				
	115	120	125	
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly				
	130	135	140	
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn				
145	150	155	160	
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln				
	165	170	175	
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser				
	180	185	190	
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser				
	195	200	205	
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr				
210	215	220		

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 159

<211> 1344

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khảm

<400> 159

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60
 tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120
 cctgtgcatg gcctggaatg gattggagct attgatcctg aaactgggtg tactgcctac 180
 aatcagaagt tcaagggcaa ggccatactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagatcgatt 300
 tatgattact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcagccaaa 360
 acgacacccc ccagcgtgtt ccccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcgggcaca 420
 gccgccttgg gctgccttgt gaaggactac ttccccgaac cggtgaccgt gtccctggaac 480
 agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg 540
 tacagcctga gcagcgttgt gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600
 tgtaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccaagagc 660
 tgtgacaaga cccacacctg cccccctgc cctgcccccg agctgctggg aggccccagc 720
 gtgttcctgt tccccccaa gcctaaggag accctgatga tcagcagaac ccccgaggtg 780
 acctgtgtgg tgggtgatgt gagccacgag gaccctgagg tgaagttcaa ctggtacgtg 840
 gacggcgtgg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc 900
 taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaggagtac 960
 aagtgttaagg tgtccaacaa ggccctgcct gccctatcag agaaaaccat cagcaaggcc 1020
 aagggccagc ccagagagcc ccaggtgtac accctgcccc ctagcagaga tgagctgacc 1080
 aagaaccagg tgtccctgac ctgcctgggtg aagggttctt accccagcga catcgccgtg 1140
 gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccccccccc tgtgctggac 1200
 agcgatggca gcttcttctt gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag 1260
 ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta caccagaag 1320

agcctgagcc tgtccccctgg caag

1344

<210> 160

<211> 112

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 160

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

<210> 161

<211> 336

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 161

gacattgtgc	tgacccaatc	tccagcttct	ttggctgtgt	ctctagggca	gagggccacc	60
atctcctgca	gagccagtga	aagtgtcagt	attcatggta	ctcatttaat	gcactggtac	120
caacagaaac	caggacagcc	acccaaactc	ctcatctatg	ctgcatccaa	cctagaatct	180
ggagtccttg	ccaggttcag	tggcggtggg	tctgagacag	acttcaccct	caacatccat	240
cctgtggagg	aggaggatgg	tgcaacctat	ttctgtcagc	aaagtattga	gtatcctcgg	300
acgttcggtg	gaggcaccaa	gctggaaatc	aatcgt			336

<210> 162

<211> 218

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Trình tự kháng thể khâm

<400> 162

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

115	120	125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala	Ser Val Val Cys Leu	Leu Asn Asn Phe Tyr
130	135	140
Pro Arg Glu Ala Lys Val	Gln Trp Lys Val Asp	Asn Ala Leu Gln Ser
145	150	155
Gly Asn Ser Gln Glu Ser	Val Thr Glu Gln Asp	Ser Lys Asp Ser Thr
165	170	175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr	Leu Thr Leu Ser Lys	Ala Asp Tyr Glu Lys
180	185	190
His Lys Val Tyr Ala Cys	Glu Val Thr His Gln	Gly Leu Ser Ser Pro
195	200	205
Val Thr Lys Ser Phe Asn	Arg Gly Glu Cys	
210	215	

<210> 163
 <211> 654
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Trình tự kháng thể khám

<400> 163
 gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
 atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatttaat gcactgggtac 120
 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcattctatg ctgcatccaa cctagaatct 180
 ggagtccctg ccagggttcag tggcgggtggg tctgagacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgg tgcaacctat ttctgtcagc aaagtattga gtatcctcgg 300
 acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aatcgtagcg tggccgcccc cagcgtgttc 360
 atcttcccc ccagcgatga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgtctgctg 420
 aacaacttct acccccgga ggccaaggtg cagtgggaagg tggacaatgc cctgcagagc 480
 ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540
 agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgtgaggtg 600
 acccaccagg gcctgtccag ccccgtagacc aagagcttca accggggcga gtgc 654

<210> 164
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 164
 Asp Tyr Tyr Asn Met
 1 5

<210> 165
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 165
 Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Gly
 1 5 10 15

<210> 166
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 166

Ser Val Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr

1

5

<210> 167

<211> 15

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 167

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His

1

5

10

15

<210> 168

<211> 7

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 168

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1

5

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 169

Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro Arg Thr

1

5

<210> 170

<211> 5

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 170

Asp Tyr Ser Ile Asp

1

5

<210> 171

<211> 17

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 171

Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Asp Pro Ile Tyr Asn His Lys Phe Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 172

<211> 10

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 172

Arg Ala Thr Gly Thr Asp Trp Phe Ala Phe
 1 5 10

<210> 173

<211> 11

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 173

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

<210> 174

<211> 7

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 174

Ala Ala Thr Ile Leu Ala Asp
 1 5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 175

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 176

<211> 5

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 176

Asn Tyr Trp Met His
 1 5

<210> 177

<211> 17

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 177

Ile Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Ser

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 178

Gly Ile Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr
1 5

<210> 179

<211> 15

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 179

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His
1 5 10 15

<210> 180

<211> 7

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 180

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 181

Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 182

<211> 5

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 182

Arg Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 183

<211> 17

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 183

Glu Ile Asn Pro Asp Arg Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15
Asp

<210> 184

<211> 11

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 184

Phe Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 185

<211> 11

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 185

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 186

Ser Ala Ser Tyr Arg Phe Ser
1 5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 187

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 188

<211> 5

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 188

Ser Tyr Trp Met His
1 5

<210> 189

<211> 17

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 189

Val Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 190

<211> 9
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 190
 Gln Val Phe Asp Tyr Pro Met Asp Tyr
 1 5

<210> 191
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 191
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His
 1 5 10 15

<210> 192
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 192
 Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 193
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 193
 Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro Trp Thr
 1 5

<210> 194
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 194
 Asp Tyr Glu Met His
 1 5

<210> 195
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 195
 Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 196
<211> 9
<212> PRT
<213> mus musculus

<400> 196
Ser Ile Tyr Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 197
<211> 15
<212> PRT
<213> mus musculus

<400> 197
Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His
1 5 10 15

<210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> mus musculus

<400> 198
Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 199
<211> 9
<212> PRT
<213> mus musculus

<400> 199
Gln Gln Ser Ile Glu Tyr Pro Arg Thr
1 5