(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) **1-0032975**

(51)[7] **A61J 1/05**; A61K 31/366; A61K 31/404; C07K 16/40; A61K 31/47; A61K 31/505; A61K 39/395; A61K 45/06; A61K 31/215; A61K 31/435

(13) **B**

(21) 1-2013-02685
(22) 27/01/2012
(86) PCT/EP2012/051321 27/01/2012
(87) WO/2012/101253 02/08/2012
(30) 11305088.4 28/01/2011 EP; 11305089.2 28/01/2011 EP; 11305513.1 29/04/2011 EP; 11305514.9 29/04/2011 EP; 11306039.6 12/08/2011 EP; 11306040.4 12/08/2011 EP; 11306201.2 22/09/2011 EP; 11306202.0 22/09/2011 EP; 11306449.7 08/11/2011 EP; 11306450.5 08/11/2011 EP
(45) 25/08/2022 413
(43) 25/03/2014 312A
(73) SANOFI (FR)
54, rue la Boetie 75008 Paris, France
(72) HANOTIN, Corinne (FR); BESSAC, Laurence (FR); CHAUDHARI, Umesh (US).
(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ KHÁNG PCSK9 NGƯỜI

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều đơn vị bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với subtilisin/kexin chuyển hóa tiền protein ở người loại 9 (Human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 - hPCSK9) cùng với tá dược hoặc chất mang dược dùng trong vật chứa được làm kín.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu với subtilisin/kexin chuyển hóa tiền protein loại 9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin typ 9 - PCSK9) hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, tốt hơn nếu chứa chất ức chế 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-CoA reductaza (HMG-CoA reductase). Sáng chế còn đề cập đến dung dịch để tiêm, chế phẩm khô và dạng liều đơn vị chứa kháng thể đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó và việc sử dụng chúng (tốt hơn nếu kết hợp với chất ức chế HMG-CoA reductaza) để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động.

Sáng chế cũng đề cập đến vật phẩm bao gồm vật liệu bao gói, kháng thể đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, và nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng chỉ định, ví dụ, nhóm bệnh nhân có thể điều trị được bằng kháng thể hoặc mảnh kháng thể này, nhóm bệnh nhân không thể điều trị được bằng kháng thể hoặc mảnh kháng thể này, và chế độ liều nên được sử dụng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

PCSK9 là một enzym tiền protein thuộc phân họ proteinaza K trong họ subtilaza tiết. Protein đã mã hóa được tổng hợp dưới dạng tiền enzym tan trải qua quá trình tự xúc tác nội bào trong lưới nội chất. Nhiều bằng chứng đã cho thấy PCSK9 làm tăng mức LDL cholesterol trong huyết tương bằng cách làm thúc đẩy sự phân giải thụ thể LDL, một chất điều chỉnh sự nhập bào qua trung gian LDL trong gan, con đường chính thải bỏ LDL khỏi hệ thống tuần hoàn. Cấu trúc của protein PCSK9 cho thấy nó là một trình tự tín hiệu, tiếp theo là vùng trước, vùng xúc tác chứa 3 gốc được bảo toàn (D186, H226 và S386), và vùng tận cùng C. Protein này được tổng hợp dưới dạng tiền chất tan có khối lượng 74-kDa và đã phân cắt tự xúc tác trong ER, tạo ra vùng trước có khối lượng 14-kDa và mảnh xúc tác có khối lượng 60-kDa. Hoạt tính tự xúc tác đã được chỉ ra là cần thiết cho quá trình tiết. Sau khi phân cắt, vùng trước vẫn kết hợp chặt chẽ với vùng xúc tác.

Kháng thể kháng PCSK9 đã được mô tả trong, ví dụ, WO 2008/057457, WO 2008/057458, WO 2008/057459, WO 2008/063382, WO 2008/125623, và

US 2008/0008697. Các kháng thể kháng PCSK9 đặc biệt thích hợp để thực hành sáng chế được mô tả trong US 2010/0166768 A1, mà nội dung của đơn này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Statin nằm trong số các dược chất được sử dụng rộng rãi nhất trên thế giới. Mặc dù, statin thường có profin an toàn tuyệt vời nhưng vẫn mong muốn tối ưu profin an toàn bằng cách làm giảm tỷ lệ tác dụng phụ không mong muốn đã biết là rất thấp (như gây bệnh cho cơ).

Mặc dù có rất nhiều chất được dùng để làm giảm mức lipit như statin nhưng vẫn có khoảng 30% tổng số bệnh nhân là người trưởng thành được điều trị bệnh tăng cholesterol máu ở Mỹ từ năm 1999 đến 2006 không đạt được mức LDL-C theo khuyến cáo cho họ. Các lý do giải thích cho việc này bao gồm bệnh nhân ít tuân thủ chế độ điều trị, kháng/không dung nhận thuốc và khi tăng liều thì tỷ lệ các sự kiện bất lợi tăng theo. Ngoài ra, do hầu hết các chất làm giảm mức lipit hiệu quả chỉ có thể làm giảm mức LDL-C tối đa là 55%, nên tỷ lệ đạt được mục đích ở bệnh nhân mà cần giảm nhiều mức LDL-C, như bệnh nhân mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình, thường thấp hơn nhiều so với mong đợi. Do đó, cần các chất làm giảm mức lipit hiệu quả hơn và chế độ điều trị để cải thiện tỷ lệ đạt được mục đích ở các bệnh nhân này.

Các tác giả sáng chế ngạc nhiên phát hiện ra rằng việc dùng kháng thể kháng-PCSK9 hoặc mảnh của nó làm tăng hoạt tính làm giảm mức LDL-cholesterol của statin, khi được dùng ở chế độ liều đặc biệt và/hoặc cho một nhóm bệnh nhân đặc biệt.

Do đó, việc cùng dùng kháng thể kháng-PCSK9 hoặc mảnh của nó làm tăng hiệu lực của liệu pháp điều trị bằng statin và cho phép giảm liều dùng statin, nhờ đó làm giảm các dụng phụ không mong muốn.

Hơn thế nữa, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chế độ liều đặc biệt của kháng thể kháng-PCSK9 và/hoặc statin thích hợp hơn để làm giảm mức LDL-cholesterol so với các chế độ liều khác. Các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng một số nhóm bệnh nhân sẽ có lợi hơn so với các nhóm bệnh nhân khác khi điều trị bằng kháng thể kháng-PCSK9 hoặc mảnh của nó và/hoặc statin. Các tác giả sáng chế còn phát hiện ra rằng việc điều trị bằng kháng thể kháng-PCSK9 hoặc mảnh của nó và/hoặc statin bị chống chỉ định đối với một số nhóm bệnh nhân.

Phần nêu trên không cần thiết phải mô tả tất cả các vấn đề được giải quyết bằng sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với PCSK9 cùng với tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dung dịch để tiêm như được mô tả ở đây chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, và tốt hơn nếu chứa khoảng từ 40 mg đến khoảng 200 mg hoặc khoảng từ 50 đến khoảng 200 mg, ví dụ, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, bằng khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó trong thể tích 1ml.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất chế phẩm khô như được mô tả ở đây chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, và tốt hơn nếu chứa khoảng từ 40 mg đến khoảng 500 mg, khoảng từ 50 đến khoảng 500 mg, khoảng từ 50 đến khoảng 400, khoảng từ 50 đến khoảng 300mg, ví dụ, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, bằng khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350 mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 500mg và tốt hơn nữa nếu khoảng 50 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg và tốt hơn nữa nếu khoảng 150 mg, khoảng 200 mg hoặc khoảng 300 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó trong một liều.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó như được chứa trong dược phẩm theo khía cạnh thứ chín.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị chứa kháng thể, mảnh liên kết kháng nguyên của nó hoặc dược phẩm theo sáng chế.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất vật phẩm bao gồm, dược phẩm theo sáng chế, chế phẩm lỏng theo sáng chế hoặc chế phẩm khô theo sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế hoặc một hoặc nhiều dạng liều đơn vị theo sáng chế và vật chứa hoặc bao gói.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề xuất dược phẩm hoặc kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động. Nếu trong các phương án dưới đây của khía cạnh thứ bảy, khi đề cập đến, ví dụ, "kháng thể để sử dụng trong.." hoặc "kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó để sử dụng trong…"

chế độ điều trị nhất định, thì cũng coi như đề cập đến dược phẩm tương ứng theo sáng chế để sử dụng trong chế độ điều trị đó.

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm theo sáng chế, ví dụ, theo khía cạnh thứ chín, bao gồm bước trộn kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó và tùy ý, với chất ức chế HMG-CoA reductaza, với một hoặc nhiều tá dược và chất mang dược dụng.

Theo khía cạnh thứ chín, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dạng liều đơn vị theo sáng chế bao gồm bước chia nhỏ lượng dược phẩm, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, chế phẩm lỏng hoặc chế phẩm khô theo sáng chế chứa một hoặc nhiều liều kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó và tùy ý, chất ức chế HMG-CoA reductaza và thiết kế chúng dưới dạng các đơn vị vật lý riêng rẽ thích hợp làm liều đơn vị để dùng cho người và/hoặc động vật.

Theo khía cạnh thứ mười, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra hoặc lắp ráp vật phẩm theo sáng chế bao gồm bước bao gói dược phẩm, kháng thể theo sáng chế, chế phẩm lỏng, chế phẩm khô theo sáng chế, hoặc một hoặc nhiều dạng liều đơn vị theo sáng chế trong vật chứa, tùy ý cùng với một hoặc nhiều bộ phận sau: nhãn, hướng dẫn sử dụng, thiết bị dùng.

Theo khía cạnh thứ mười một, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động, bao gồm các bước sau:

cho đối tượng cần điều trị dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg, và

cho đối tượng nêu trên dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza với lượng cho hiệu quả điều trị, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.

Theo khía cạnh thứ mười hai, sáng chế đề xuất phương pháp thử hoạt lực của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và bệnh tim mạch, phương pháp này bao gồm các bước sau:

điều trị cho nhóm bệnh nhân được chọn bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó từng bệnh nhân trong nhóm có mức LDL cholesterol (LDL-C) lớn hơn 100mg/dL; và

xác định hiệu lực của kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bằng cách xác định mức LDL-C trong nhóm bệnh nhân trước và sau khi dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó mức giảm LDL-C ít nhất bằng 25% so với mức trước khi dùng ở ít nhất 75% số bệnh nhân trong nhóm cho thấy kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có hoạt lực điều trị bệnh hoặc rối loạn nêu trên ở nhóm bệnh nhân nêu trên.

Theo khía cạnh thứ mười ba, sáng chế đề xuất phương pháp thử hoạt lực của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và bệnh tim mạch, phương pháp này bao gồm các bước sau:

xác định hoạt lực của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó đã dùng để điều trị cho nhóm bệnh nhân đã chọn bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó từng bệnh nhân trong nhóm có mức LDL cholesterol (LDL-C) lớn hơn 100mg/dL bằng cách xác định mức LDL-C trong nhóm bệnh nhân trước và sau khi dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó mức giảm LDL-C ít nhất bằng 25% so với mức trước khi dùng ở ít nhất 75% số bệnh nhân trong nhóm cho thấy kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có hoạt lực điều trị bệnh hoặc rối loạn nêu trên ở nhóm bệnh nhân nêu trên.

Theo khía cạnh thứ mười bốn, sáng chế đề xuất bao gói chứa kháng thể iên kết đặc hiệu với hPCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó (xem phần: *Các phương án được ưu tiên để thực hành sáng chế"*) và nhãn.

Theo khía cạnh thứ mười năm, sáng chế đề xuất phương pháp điều hòa mức LDL trong máu bao gồm các bước sau:

cho đối tượng cần điều hòa dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500mg, và

cho đối tượng nêu trên dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza với lượng cho hiệu quả điều trị, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.

Theo khía cạnh thứ mười sáu, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa ảnh hưởng của sự gia tăng (liên tục) mức LDL trong máu bao gồm các bước sau:

cho đối tượng cần ngăn ngừa dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500mg, và

cho đối tượng nêu trên dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza với lượng cho hiệu quả điều trị, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.

Theo khía cạnh thứ mười bảy, sáng chế đề xuất phương pháp xác định một dược chất có tác dụng làm giảm, cải thiện, ức chế hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động bao gồm các bước: (a) cho đối tượng dùng hợp chất liên kết đặc hiệu với PCSK9, tốt hơn là kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với PCSK9, và (b) xác định phần nào của PCSK9 trong máu gắn với hợp chất ở bước (a).

Theo khía cạnh thứ mười tám, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động bao gồm các bước:

cho đối tượng cần điều trị dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị,

trong đó đối tượng cần điều trị nằm trong một hoặc nhiều nhóm đối tượng sau: (i) đối tượng có mức LDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 100 mg/dL; (ii) đối tượng có mức HDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 40 mg/dL; (iii) đối tượng có mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất bằng 200 mg/dL; (iv) đối tượng có mức triaxylglyxerol trong huyết thanh ít nhất bằng 150 mg/dL, trong đó mức triaxylglyxerol này được xác định khi nhịn đói trong ít nhất 8 giờ; (v) đối tượng có độ tuổi ít nhất bằng 35; (vi) đối tượng có độ tuổi nhỏ hơn 75; (vii) đối tượng có chỉ số khối lượng cơ thể (BMI - body mass index) bằng 25 hoặc lớn hơn; (viii) đối tượng là nam giới; (ix) đối tượng là nữ giới; (x) đối

tượng trong đó việc dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó sẽ làm giảm mức LDL-C trong huyết thanh xuống ít nhất 30 mg/dL so với mức trước khi dùng; hoặc (xi) đối tượng trong đó việc dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó sẽ làm giảm mức LDL-C trong huyết thanh bằng ít nhất 20% so với mức trước khi dùng.

Theo khía cạnh thứ mười chín, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động bao gồm các bước:

cho đối tượng cần điều trị dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị,

trong đó đối tượng cần điều trị không thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng sau: (i) đối tượng hút thuốc; (ii) đối tượng có tuổi bằng 70 hoặc già hơn; (iii) đối tượng mắc bệnh cao huyết áp; (iv) phụ nữ đang mang thai; (v) phụ nữ đang có ý định mang thai; (vi) phụ nữ đang cho con bú; (vii) đối tượng đang hoặc đã mắc bệnh ảnh hưởng đến gan; (viii) đối tượng có thử nghiệm máu bất thường chưa rõ nguyên nhân đối với chức năng gan; (ix) đối tượng uống quá nhiều rượu; (x) đối tượng có vấn đề về thận; (xi) đối tượng mắc bệnh suy giảm tuyến giáp; (xii) đối tượng có rối loạn cơ; (xiii) đối tượng đã vấn đề về cơ khi điều trị bằng thuốc làm giảm mức lipit; (xiv) đối tượng có vấn đề nghiêm trọng về đường thở; (xv) đối tượng dùng một hoặc nhiều thuốc sau: thuốc làm thay đổi cơ chế làm việc của hệ miễn dịch (ví dụ, xiclosporin hoặc kháng histamin), kháng sinh hoặc thuộc diệt nấm (ví dụ, erythromyxin, clarithromyxin, ketoconazol, itraconazol, rifampixin, axit fusidic), thuốc điều hòa mức lipit (ví dụ, gemfibrozil, colestipol), thuốc chẹn kênh canxi (ví dụ, verapamil, diltiazem), thuốc điều hòa nhịp tim (digoxin, amiodaron), chất ức chế proteaza được dùng trong điều trị HIV (ví dụ, nelfinavir), warfarin, các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, chất chống axit hoặc St. John's Wort; hoặc (xvi) đối tượng uống nhiều hơn 0,1L nước ép nho một ngày; (xvii) đối tượng có BMI lớn hơn 40; (xviii) đối tượng có BMI nhỏ hơn 18; (xix) đối tượng mắc bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc 2; (xx) đối tượng dương tính với viêm gan B hoặc viêm gan C; hoặc (xxi) đối tượng có tính nhạy đã biết với liệu pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng.

Theo khía cạnh thứ hai mươi, sáng chế đề xuất phương pháp thử hoạt lực của kháng thể iên kết đặc hiệu với hPCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó để điều

trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và bệnh tim mạch, phương pháp này bao gồm các bước:

cho nhóm bệnh nhân đã chọn dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó từng bệnh nhân trong nhóm có mức LDL cholesterol (LDL-C) lớn hơn 100mg/dL; và

xác định hoạt lực kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bằng cách xác định mức LDL-C trong nhóm bệnh nhân trước và sau khi dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó mức giảm LDL-C ít nhất bằng 25% so với mức trước khi dùng ở ít nhất 75% số bệnh nhân trong nhóm cho thấy kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có hoạt lực điều trị bệnh hoặc rối loạn nêu trên ở nhóm bệnh nhân nêu trên;

trong đó từng bệnh nhân thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng được nêu trong khía cạnh thứ mười năm.

Theo khía cạnh thứ hai mốt, sáng chế đề xuất phương pháp thử hoạt lực của kháng thể iên kết đặc hiệu với hPCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và bệnh tim mạch, phương pháp này bao gồm các bước:

xác định hoạt lực của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó đã dùng để điều trị cho nhóm bệnh nhân đã chọn, trong đó từng bệnh nhân trong nhóm có mức LDL cholesterol (LDL-C) lớn hơn 100mg/dL bằng cách xác định mức LDL-C trong nhóm bệnh nhân trước và sau khi dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó mức giảm LDL-C ít nhất bằng 25% so với mức trước khi dùng ở ít nhất 75% số bệnh nhân trong nhóm cho thấy kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có hoạt lực điều trị bệnh hoặc rối loạn nêu trên ở nhóm bệnh nhân nêu trên.;

trong đó từng bệnh nhân thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng được nêu trong khía cạnh thứ mười ba.

Theo khía cạnh thứ hai hai, sáng chế đề xuất phương pháp thử hoạt lực làm giảm mức cholesterol ở đối tượng của một hợp chất, bao gồm các bước: (a) cung cấp động vật gậm nhấm; (b) cho động vật gậm nhấm này dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9

hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó; (c) cho động vật gậm nhấm này dùng hợp chất thử; (d) xác định hiệu quả của hợp chất thử ở động vật gậm nhấm này, trong đó, việc làm giảm mức cholesterol ở động vật gậm nhấm này so với mức cholesterol ở động vật đối chứng cho thấy hợp chất thử có hoạt lực làm giảm mức cholesterol ở đối tượng, trong đó động vật đối chứng cùng loài với động vật gậm nhấm nêu trên, và trong đó động vật đối chứng không được thử bằng hợp chất thử.

Theo khía cạnh thứ hai ba, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng hoạt tính làm giảm LDL-C ở đối tượng đã điều trị bằng liệu pháp statin, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, liên kết với hPCSK9, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg, nhờ đó làm tăng hoạt tính làm giảm LCL-C của liệu pháp điều trị bằng statin ở đối tượng.

Theo khía cạnh thứ hai tư, sáng chế đề xuất kit để điều trị mức LDL-C gia tăng ở đối tượng, kit này chứa (a) dạng liều đơn vị dược phẩm chứa kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, liên kết với hPCSK9; và chất mang dược dụng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có mặt với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg; và (b) nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng có hướng dẫn sử dụng.

Theo khía cạnh thứ hai năm, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn đặc trưng bởi mức LDL-C gia tăng, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) chọn đối tượng có mức LDL-C lớn hơn 100 mg/dL; và

(b) cho đối tượng này dùng chứa kháng thể iên kết đặc hiệu với hPCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó; nhờ đó làm giảm mức cholesterol trong đối tượng cần điều trị.

Theo khía cạnh thứ hai sáu, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm mức cholesterol ở đối tượng cần điều trị, bao gồm các bước:

(a) chọn đối tượng có mức LDL-C lớn hơn 100 mg/dL; và

(b) cho đối tượng này dùng chứa kháng thể liên kết đặc hiệu với hPCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó; nhờ đó làm giảm mức cholesterol trong đối tượng cần điều trị.

Phần bản chất kỹ thuật này không mô tả được hết tất cả các đặc tính của sáng chế. Các phương án khác sẽ trở nên rõ ràng hơn từ phần mô tả chi tiết dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện thể hiện mức giảm LDL-C tính bằng % so với ban đầu ở ba nhóm bệnh nhân khi được điều trị bằng kháng thể 316P kháng PCSK9. Các nhóm bệnh nhân này là: (1) nhóm bệnh nhân mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình (HeFH); (2) nhóm bệnh nhân mắc các dạng khác của bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát (non-FH) đang điều trị bằng chế độ ăn uống và điều trị ổn định bằng atorvastatin; và (3) nhóm bệnh nhân mắc các dạng khác của bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát (non-FH) chỉ điều trị bằng chế độ ăn uống. Liều 50 mg của kháng thể kháng PCSK9 được dùng dưới da vào ngày 1, 29 và 43. Kết quả thu được từ các nhóm bệnh nhân dùng kháng thể (50-mg-FH-Không; 50-mg-FH-Có; 50-mg-kết hợp) được thể hiện bằng đường nét liền, trong khi đó kết quả thu được từ các nhóm bệnh nhân nhận thuốc vờ (PBO-FH-Không; PBO-FH-Có; PBO-Kết hợp) được thể hiện bằng đường nét đứt.

Fig.2 thể hiện thể hiện mức giảm LDL-C tính bằng % so với ban đầu ở ba nhóm bệnh nhân khi được điều trị bằng kháng thể 316P kháng PCSK9. Các nhóm bệnh nhân này là: (1) nhóm bệnh nhân mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình (HeFH); (2) nhóm bệnh nhân mắc các dạng khác của bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát (non-FH) điều trị bằng chế độ ăn uống và điều trị ổn định bằng atorvastatin; và (3) nhóm bệnh nhân mắc các dạng khác của bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát (non-FH) chỉ điều trị bằng chế độ ăn uống. Liều 100 mg của kháng thể kháng PCSK9 được dùng dưới da vào ngày 1, 29 và 43. Kết quả thu được từ các nhóm bệnh nhân dùng kháng thể (100-mg-FH-Không; 100-mg-FH-Có; 100-mg-Kết hợp) được thể hiện bằng đường nét liền, trong khi đó kết quả thu được từ các nhóm bệnh nhân nhận thuốc vờ (PBO-FH-Không; PBO-FH-Có; PBO-Kết hợp) được thể hiện bằng đường nét đứt.

Fig.3 thể hiện thể hiện mức giảm LDL-C tính bằng % so với ban đầu ở ba nhóm bệnh nhân khi được điều trị bằng kháng thể 316P kháng PCSK9. Các nhóm bệnh nhân này là: (1) nhóm bệnh nhân mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình (HeFH); (2) nhóm bệnh nhân mắc các dạng khác của bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát (non-FH) điều trị bằng chế độ ăn uống và điều trị ổn định bằng atorvastatin; và (3) nhóm bệnh nhân mắc các dạng khác của bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát (non-FH) chỉ điều trị bằng chế độ ăn uống. Liều 150 mg kháng thể kháng PCSK9 được dùng dưới da vào ngày 1, 29 và 43. Kết quả thu được từ các nhóm bệnh nhân dùng kháng thể (150-mg-FH-Không; 150-mg-FH-Có; 150-mg-Kết hợp) được thể hiện bằng đường nét liền, trong

khi đó kết quả thu được từ các nhóm bệnh nhân nhận thuốc vờ (PBO-FH-Không; PBO-FH-Có; PBO-Kết hợp) được thể hiện bằng đường nét đứt.

Fig.4 thể hiện mô hình nghiên cứu của nghiên cứu 2 cho nhóm bệnh nhân được điều trị làm giảm mức lipit không dùng atorvastatin hoặc atorvastatin không ở liều ổn định 10 mg trong ít nhất là 6 tuần trước khi sàng lọc và các bệnh nhân không dùng thuốc.

Fig.5 thể hiện mô hình nghiên cứu của nghiên cứu 2 cho nhóm bệnh nhân dùng atorvastatin ở liều ổn định 10 mg trong ít nhất là 6 tuần trước khi sàng lọc.

Fig.6 thể hiện sự phân bố giá trị trung bình LDL-C của nghiên cứu 1 dùng kháng thể 316 P khi điều trị ổn định bằng atorvastatin trong 12 tuần và lần quan sát cuối cùng được tiến hành tiếp theo (LOCF - last observation carried forward). Nghiên cứu này được thiết kế để đánh giá hiệu lực và độ an toàn của kháng thể 316P ở các bệnh nhân mắc bệnh tăng cholesterol huyết với mức LDL-C gia tăng ($\geq$ 100 mg/dL hoặc 2,59 mmol/L) được điều trị bằng liều atorvastatin ổn định (10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg). Trong suốt thời gian nghiên cứu, các bệnh nhân này được điều trị ổn định bằng atorvastatin (10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg) nếu mức cholesterol của họ chưa ổn định. Sau 1 tuần nữa, các bệnh nhân này được xếp ngẫu nhiên hướng tâm bằng IVRS/IWRS theo tỷ lệ 1:1:1:1:1:1 vào một trong 6 nhóm điều trị (thuốc vờ, 316P 50mg E2W, 316P 100 mg E2W, 316P 150 mg E2W, 316P 200 mg E4W, 316P 300 mg E4W) và được điều trị theo cách mù kép trong khoảng 12 tuần. Sự ngẫu nhiên được phân loại bằng liều atorvastatin nhận được trước khi chọn ngẫu nhiên. Trong khi điều trị theo cách mù kép, cứ 2 tuần, bệnh nhân lại được thuốc điều trị trong nghiên cứu (316 P hoặc thuốc vờ). Giai đoạn điều trị mù kép diễn ra sau giai đoạn tiến triển 8 tuần. Như có thể thấy từ Fig.6, tất cả các nhóm điều trị, ngoại trừ nhóm bệnh nhân được nhận thuốc vờ, đã có mức giảm LDL-C đáng kể và liên tục trong toàn bộ thời gian nghiên cứu.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Trước khi sáng chế được mô tả chi tiết trong phần dưới đây, cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở phương pháp luận, quy trình và chất thử bất kỳ được mô tả ở đây vì chúng có thể thay đổi. Cần hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ cho mục đích mô tả các phương án cụ thể, và không được dự định để giới hạn phạm vi của sáng chế. Phạm vi của sáng chế sẽ được giới hạn bởi các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm. Trừ khi

được định nghĩa khác, nếu không tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa như thường được người có kỹ năng bình thường trong lĩnh vực của sáng chế biến đến.

Tốt hơn, nếu các thuật ngữ được sử dụng ở đây được định nghĩa như trong tài liệu: "A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommaledations)", Leuenberger, H.G.W, Nagel, B. and Kölbl, H. eds. (1995), Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basel, Switzerland).

Trong toàn bộ phần mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm, trừ khi nội dung nêu rõ, từ "chứa" và các biến thể của nó như ở dạng động từ, danh từ, và tính từ, sẽ được hiểu để chỉ sự bao gồm số nguyên hoặc bước hoặc nhóm các số nguyên hoặc nhóm các bước đã thông báo nhưng không loại trừ số nguyên hoặc bước hoặc nhóm các số nguyên hoặc nhóm các bước bất kỳ khác.

Một số tài liệu (ví dụ: bằng sáng chế, đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế, công bố khoa học, tài liệu kỹ thuật của nhà sản xuất, tài liệu hướng dẫn, tài liệu đệ trình trình tự số truy cập ngân hàng gen, v.v..) được trích dẫn trong toàn bộ nội dung của bản mô tả. Một số tài liệu được trích dẫn ở đây thể hiện bởi cụm từ *"được đưa vào đây bằng cách viện dẫn"*. Trong trường hợp có sự không thống nhất giữa các định nghĩa và hướng dẫn trong các tài liệu viện dẫn được đưa vào đây với các định nghĩa và hướng dẫn được nêu trong bản mô tả thì ưu tiên lấy định nghĩa và hướng dẫn trong phần mô tả của sáng chế.

Trình tự: tất cả các trình tự được nêu ở đây được mô tả trong phần liệt kê trình tự gửi kèm. Toàn bộ nội dung và phần mô tả của phần liệt kê trình tự này là một phần của bản mô tả.

Thuật ngữ "khoảng" khi được sử dụng cùng với trị số có nghĩa bao gồm các trị số nằm trong khoảng có giới hạn dưới nhỏ hơn 5% so với trị số đã nêu và có giới hạn trên lớn hơn 5% so với trị số đã nêu.

Thuật ngữ "proprotein convertaza subtilisin/kexin typ 9 ở người" hoặc "hPCSK9" như được sử dụng ở đây, chỉ hPCSK9 có trình tự axit nucleic được nêu trong SEQ ID NO: 754 và trình tự axit amin SEQ ID NO: 755, hoặc mảnh có hoạt tính sinh học của nó.

Thuật ngữ "liên kết đặc hiệu" hoặc các thuật ngữ tương tự, có nghĩa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, tạo thành phức chất với kháng nguyên và phức chất này tương đối ổn định trong các điều kiện sinh lý. Liên kết đặc hiệu có thể đặc trưng bởi hằng số phân ly cân bằng ít nhất bằng khoảng $1x10^{-6}$ M hoặc nhỏ hơn (ví dụ, K_D nhỏ

hơn chỉ liên kết chặt chẽ hơn). Phương pháp xác định hai phân tử có liên kết đặc hiệu hay không là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, thẩm tách cân bằng, cộng hưởng plasmon bề mặt, và các phương pháp tương tự khác. Tuy nhiên, kháng thể đã tách mà liên kết đặc hiệu với hPCSK9 có thể có tính phản ứng chéo với các kháng nguyên khác như các phân tử hPCSK9 từ các loài khác. Ngoài ra, các kháng thể đặc hiệu đa (ví dụ, đặc hiệu đôi) liên kết với hPCSK9 và một hoặc nhiều kháng nguyên bổ sung cũng được coi là các kháng thể "liên kết đặc hiệu" với hPCSK9, như được sử dụng ở đây.

Thuật ngữ "K_D", như được sử dụng ở đây, được dự định dùng để chỉ hằng số phân ly cân bằng của tương tác kháng nguyên. Hằng số phân ly cân bằng thường được biểu thị bằng "mol/L" (viết tắt là "M").

Thuật ngữ "tốc độ phân ly", "Koff" hoặc "kd" chỉ kháng thể phân ly khỏi hPCSK9 với hằng số tốc độ bằng 1 x 10^{-3} s^{-1} hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là 1 x 10^{-4} s^{-1} hoặc nhỏ hơn, như được xác định bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt, ví dụ, BIACORE™.

Thuật ngữ kháng thể có "ái lực cao" chỉ các mAb có ái lực liên kết với hPCSK9 ít nhất bằng 10^{-10} M; tốt hơn bằng 10^{-11} M; tốt hơn nữa bằng 10^{-12} M, như được xác định bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt, ví dụ, BIACORE™ hoặc ELISA ái lực dung dịch.

Thuật ngữ "cộng hưởng plasmon bề mặt", như được sử dụng ở đây, chỉ hiện tượng quang học cho phép phân tích các tương tác đặc hiệu sinh học theo thời gian thực bằng cách phát hiện các thay đổi trong nồng độ của protein trong dàn cảm biến sinh học, ví dụ, sử dụng hệ thống BIACORE™ (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, N.J.).

"Epitop", cũng được biết là thành phần quyết định tính kháng nguyên, là một vùng của kháng nguyên được nhận diện bởi hệ miễn dịch, cụ thể là bởi kháng thể, tế bào B, hoặc tế bào T. Như được sử dụng ở đây, "epitop" là một phần của kháng nguyên có khả năng liên kết với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây. Trong nội dung này, tốt hơn nếu thuật ngữ "liên kết" chỉ "liên kết đặc hiệu" như được xác định ở đây. Các epitop thường mang các nhóm có hoạt tính hóa học trên bề mặt phân tử như axit amin, các mạch nhánh đường, nhóm phosphoryl, hoặc các nhóm sulfonyl và có thể đặc trưng bởi cấu trúc ba chiều đặc biệt và/hoặc đặc tính mang điện tích đặc biệt. Epitop cấu dạng và epitop không cấu dạng có thể phân biệt được dựa trên

liên kết của epitop cấu dạng chứ không phải liên kết với epitop không cấu dạng khi có mặt dung dịch biến tính.

"Paratop" là một phần của kháng thể liên kết đặc hiệu với epitop.

Thuật ngữ "kháng thể", như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ các phân tử globulin miễn dịch cấu thành từ bốn mạch polypeptit, hai chuỗi nặng (H) và hai chuỗi nhẹ (L) liên kết với nhau bằng các liên kết disulfua. Thuật ngữ "kháng thể" cũng bao gồm tất cả các dạng tái tổ hợp của kháng thể, cụ thể là các kháng thể được mô tả ở đây, ví dụ, các kháng thể được biểu hiện trong các tế bào nhân sơ, các kháng thể chưa được glycosyl hóa, và mảnh kháng thể liên kết với kháng nguyên bất kỳ và các dẫn xuất như được mô tả dưới đây. Mỗi chuỗi nặng được tạo nên từ vùng biến đổi của chuỗi nặng (heavy chain variable region - "HCVR" hoặc "VH") và vùng cố định của chuỗi nặng (tạo nên từ vùng CH1, CH2 và CH3). Mỗi chuỗi nhẹ được tạo nên từ vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (light chain variable region - "LCVR hoặc "VL") và vùng cố định của chuỗi nặng (CL). Vùng VH và VL có thể được chia tiếp thành các vùng siêu biến, gọi bằng thuật ngữ vùng quyết định tính bổ trợ (complemaletarity determining region - CDR), nằm xen giữa các vùng được bảo toàn với mức độ lớn hơn, được gọi bằng thuật ngữ vùng khung làm việc (framework region - FR). Mỗi VH và VL được tạo nên từ ba CDR và bốn FR, được sắp xếp từ đầu tận cùng amino đến đầu tận cùng carboxy theo thứ tự sau: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa vùng liên kết tương tác với kháng nguyên. Các vùng cố định của kháng thể có thể điều chỉnh khả năng liên kết của globulin miễn dịch với mô hoặc yếu tố chủ, bao gồm nhiều tế bào miễn dịch khác nhau (ví dụ, các tế bào tác động) và thành phần đầu tiên C1q) của hệ thống bổ trợ cổ điển.

Việc thay thế một hoặc nhiều gốc CDR hoặc loại bỏ một hoặc nhiều gốc CDR cũng có thể xảy ra. Các kháng thể đã được mô tả trong tài liệu chuyên ngành trong đó một hoặc nhiều CDR có thể được phân bố dải rác để liên kết. Padlan và đồng tác giả (1995 FASEB J. 9:133-139) đã phân tích vùng tiếp xúc giữa kháng thể và kháng nguyên của chúng, dựa trên cấu trúc tinh thể đã công bố, và kết luận rằng thực tế chỉ có khoảng 1/5 đến 1/3 gốc CDR tiếp xúc với kháng nguyên. Padlan cũng phát hiện thấy nhiều kháng thể có một hoặc hai gốc CDR không có axit amin tiếp xúc với kháng nguyên (cũng xem tài liệu: Vajdos et al. 2002 J Mol Biol 320:415-428).

Các gốc CDR không tiếp xúc với kháng nguyên có thể được xác định dựa trên các nghiên cứu trước đây (ví dụ, các gốc H60-H65 trong CDRH2 thường không cần), từ các vùng CDR theo hệ thống đánh số Kabat nằm ngoài các CDR theo hệ thống đánh số Chothia, bằng cách mô hình hóa phân tử và/hoặc dựa trên kinh nghiệm. Nếu CDR hoặc (các) gốc của nó bị loại bỏ, nó thường bị thay thế bằng axit amin mà sẽ chiếm vị trí tương ứng trong trình tự của kháng thể khác ở người hoặc trình tự tương đồng với trình tự này. Các vị trí thay thế trong CDR và axit amin dùng để thay thế cũng có thể được chọn dựa trên kinh nghiệm. Các thay thế dựa trên kinh nghiệm có thể là thay thế bảo toàn hoặc không bảo toàn.

Thuật ngữ "mảnh liên kết kháng nguyên" của kháng thể (hoặc đơn giản là "phần liên kết"), như được sử dụng ở đây, chỉ một hoặc nhiều mảnh của kháng thể giữ lại được khả năng liên kết đặc hiệu với hPCSK9. Đã được chỉ ra rằng chức năng liên kết kháng nguyên của kháng thể có thể được thực hiện bởi mảnh của kháng thể có chiều dài đầy đủ. Ví dụ về mảnh liên kết nằm trong phạm vi của thuật ngữ "mảnh liên kết kháng nguyên" của kháng thể bao gồm (i) các mảnh Fab, các mảnh đơn hóa trị chứa vùng VL, VH, CL và CH; (ii) các mảnh $F(ab')_2$, các mảnh hai hóa trị chứa hai mảnh Fab liên kết với nhau bởi cầu disulfua ở vùng khớp nối; (iii) các mảnh Fd chứa vùng VH và CH; (iv) các mảnh Fv chứa vùng VL và VH của một nhánh của kháng thể, (v) các mảnh dAb (Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546), chứa vùng VH; (vi) CDR đã tách, và (vii) dạng kết hợp của hai hoặc nhiều CDR đã tách và có thể tùy ý được nối với nhau bằng chất liên kết tổng hợp. Ngoài ra, mặc dù hai vùng của mảnh Fv, VL và VH, được mã hóa bởi hai gen riêng biệt nhưng chúng có thể nối với nhau, sử dụng phương pháp tái tổ hợp, bằng chất liên kết tổng hợp mà cho phép chúng được tạo ra dưới dạng mạch protein đơn trong đó vùng VL và VH cặp với nhau tạo thành phân tử đơn hóa trị (cũng được biết là Fv (scFv) chuỗi đơn; xem ví dụ, Bird et al. (1988) Science 242: 423-426; và Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883). Các kháng thể chuỗi đơn này cũng được dự định nằm trong phạm vi của thuật ngữ "mảnh liên kết kháng nguyên" của kháng thể. Một ví dụ khác đó là protein dung hợp globulin miễn dịch vùng liên kết chứa (i) polypeptit vùng liên kết được dung hợp với polypeptit vùng khớp của globulin miễn dịch, (ii) vùng cố định CH2 của chuỗi nặng của globulin miễn dịch được dung hợp với vùng khớp, và (iii) vùng cố định CH3 của chuỗi nặng của globulin miễn dịch được dung hợp với vùng cố định CH2. Polypeptit vùng liên kết có thể là vùng biến đổi của chuỗi nặng hoặc vùng

biến đổi của chuỗi nhẹ. Các protein dung hợp của globulin miễn dịch vùng liên kết còn được mô tả trong US 2003/0118592 và US 2003/0133939. Các mảnh kháng thể này thu được sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này, và các mảnh này được sàng lọc theo tính hữu dụng theo cách tương tự như các kháng thể nguyên vẹn. Ví dụ khác về "các mảnh liên kết kháng nguyên" đó là vi kháng thể, thu được từ các CDR đơn. Ví dụ, Heap và các đồng tác giả mô tả vi kháng thể có 17 axit amin thu được từ CDR3 của chuỗi nặng của kháng thể kháng glycoprotein vỏ gp120 của HIV-1 (Heap CJ et al. (2005) J. Gen. Virol. 86:1791-1800). Các ví dụ khác bao gồm các phân tử nhỏ bắt chước kháng thể chứa hai hoặc nhiều vùng CDR được dung hợp với nhau, tốt hơn là bằng các vùng khung làm việc cùng nguồn. Các phân tử nhỏ bắt chước kháng thể này chứa VH CDR1 và VL CDR3 được liên kết bởi VH FR2 cùng nguồn đã được mô tả trong tài liệu của Qiu và các đồng tác giả (Qiu X-Q, et al. (2007) Nature biotechnology 25(8):921-929).

Do đó, thuật ngữ "kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó", như được sử dụng ở đây, chỉ phân tử globulin miễn dịch và phần có hoạt tính miễn dịch của phân tử globulin miễn dịch, nghĩa là các phân tử chứa vị trí liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên.

Kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng trong sáng chế, có thể thu được từ nguồn động vật bất kỳ bao gồm chim và động vật có vú. Tốt hơn, nếu kháng thể hoặc các mảnh của nó thu được từ nguồn là người, tinh tinh, động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt, chuột đồng, chuột lang hoặc thỏ), gà, gà tây, lợn, cừu, dê, lạc đà, bò, ngựa, lừa, mèo hoặc chó. Được đặc biệt ưu tiên là kháng thể có nguồn gốc từ người hoặc chuột nhắt. Các kháng thể theo sáng chế cũng bao gồm các phân tử khảm trong đó vùng cố định của kháng thể thu được từ một loài, tốt hơn là người, được kết hợp với vị trí liên kết kháng nguyên thu được từ loài khác, ví dụ, chuột nhắt. Ngoài ra, các kháng thể theo sáng chế bao gồm các phân tử đã nhân hóa trong đó vị trí liên kết kháng nguyên của kháng thể thu được từ loài không phải là người (ví dụ, chuột nhắt) được kết hợp với vùng cố định và vùng khung làm việc có nguồn gốc từ người.

Như được lấy làm ví dụ ở đây, các kháng thể theo sáng chế có thể thu được trực tiếp từ các tế bào lai biểu hiện kháng thể này, hoặc có thể được tách dòng và biểu hiện tái tổ hợp trong tế bào vật chủ (ví dụ, tế bào CHO, hoặc tế bào lympho). Ví dụ khác về các tế bào vật chủ là các vi sinh vật, như *E. coli,* và nấm, như nấm men. Theo cách khác, chúng

có thể được tạo ra bằng cách tái tổ hợp trong động vật chuyển gen không phải là người, hoặc thực vật.

Thuật ngữ "kháng thể khảm" chỉ các kháng thể trong đó một phần của mỗi trình tự axit amin của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ tương đồng với trình tự tương ứng trong kháng thể thu được từ các loài cụ thể hoặc thuộc một lớp cụ thể, trong khi đó mảnh còn lại của chuỗi tương đồng với trình tự tương ứng trong các loài hoặc lớp khác. Thông thường, vùng biến đổi của cả chuỗi nặng lẫn chuỗi nhẹ của kháng thể đều mô phỏng vùng biến đổi của các kháng thể thu được từ một loài động vật có vú, trong khi đó các vùng cố định lại tương đồng với trình tự của kháng thể thu được từ loài khác. Một ưu điểm rõ ràng của dạng khảm này là vùng biến đổi có thể dễ dàng thu được từ các nguồn đã biết hiện nay, sử dụng các tế bào B sẵn có hoặc các tế bào lai từ sinh vật chủ không phải là người, kết hợp với các vùng cố định thu được từ, ví dụ, chế phẩm tế bào người. Trong khi đó vùng biến đổi có ưu điểm là dễ tạo ra và tính đặc hiệu của nó không bị ảnh hưởng bởi nguồn tạo ra nó, vùng cố định ở người ít có khả năng tạo ra đáp ứng miễn dịch từ đối tượng là người khi kháng thể được tiêm, so với vùng cố định từ nguồn không phải là người. Tuy nhiên, định nghĩa này không bị giới hạn ở ví dụ cụ thể này.

Thuật ngữ "kháng thể được nhân hóa" chỉ phân tử có vị trí liên kết kháng nguyên mà hầu như thu được từ globulin miễn dịch từ các loài không phải là người, trong đó cấu trúc của phân tử globulin miễn dịch còn lại và/hoặc trình tự của globulin miễn dịch ở người. Vị trí liên kết kháng nguyên có thể chứa các vùng biến đổi hoàn chỉnh được dung hợp trên các vùng cố định hoặc chỉ các CDR được ghép trên các vùng khung làm việc tương ứng trong các vùng biến đổi. Vị trí liên kết kháng nguyên có thể là kiểu dại hoặc được cải biến bằng một hoặc nhiều thay thế axit amin, ví dụ, được cải biến để giống hơn với globulin miễn dịch người. Một số dạng của kháng thể đã nhân hóa bảo toàn tất cả các trình tự CDR (ví dụ, kháng thể chuột nhắt đã nhân hóa chứa tất cả 6 CDR từ kháng thể ở chuột nhắt). Các dạng khác có một hoặc nhiều CDR mà được cải biến so với kháng thể gốc.

Các phương pháp khác nhau để nhân hóa kháng thể là đã biết đối với người có kỹ năng, như được Almagro & Fransson đã nêu rõ, nội dung của tài liệu của Almagro & Fransson (Almagro JC and Fransson J (2008) Frontiers in Bioscience 13:1619-1633) được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung. Almagro và Fransson phân biệt các cách tiếp cận hợp ký và cách tiếp cận dựa trên kinh nghiệm. Các tiếp cận hợp lý

đặc trưng bởi việc tạo ra vài biến thể của kháng thể được xử lý kỹ thuật và đánh giá liên kết của chúng hoặc tính chất khác bất kỳ được quan tâm. Nếu các biến thể được thiết kế không tạo ra kết quả như mong đợi thì lại bắt đầu một chu trình thiết kế và đánh giá liên kết mới. Cách tiếp cận hợp lý bao gồm ghép CDR, làm mới bề mặt, siêu nhân hóa, và tối ưu hàm lượng chuỗi ở người. Ngược lại, cách tiếp cận dựa trên kinh nghiệm dựa trên việc tạo ra các thư viện lớn của các biến thể đã nhân hóa và chọn dòng tốt nhất sử dụng công nghệ làm giàu hoặc sàng lọc khối lượng lớn. Do đó, cách tiếp cận dựa trên kinh nghiệm phụ thuộc vào việc chọn đáng tin cậy và/hoặc hệ thống sàng lọc mà có khả năng tìm ra khoảng không lớn của các biến thể của kháng thể. Công nghệ biểu hiện *in vitro* như biểu hiện thể thực khuẩn và biểu hiện ribosom đáp ứng được các yêu cầu này và đã được người có kỹ năng trong lĩnh vực này biết rõ. Cách tiếp cận dựa trên kinh nghiệm bao gồm thư viện FR, chọn lọc theo hướng dẫn, xáo trộn khung làm việc, và nhân hóa.

Thuật ngữ "kháng thể người", như được sử dụng ở đây, được dự định để bao gồm các kháng thể có vùng biến đổi và vùng cố định thu được từ trình tự globulin miễn dịch của tế bào dòng mầm. mAb người theo sáng chế có thể bao gồm các gốc axit amin không được mã hóa bởi trình tự globulin miễn dịch của tế bào dòng mầm (ví dụ, đột biến được đưa vào bằng cách gây đột biến ngẫu nhiên hoặc đặc hiệu điểm *in vitro* hoặc bằng đột biến soma *in vivo*), ví dụ trong các CDR và cụ thể là trong CDR3. Tuy nhiên, thuật ngữ "kháng thể người", như được sử dụng ở đây, không được dự định để bao gồm các mAb, trong đó các trình tự CDR thu được từ tế bào dòng mầm của các loài động vật có vú khác (ví dụ, chuột nhắt), được ghép vào các trình tự FR người. Các kháng thể người theo sáng chế bao gồm các kháng thể được phân lập từ các thư viện globulin miễn dịch người hoặc từ động vật chuyển gen một hoặc nhiều globulin miễn dịch người và không biểu hiện các globulin miễn dịch nội sinh, như được mô tả, ví dụ trong bằng sáng chế Mỹ số 5,939,598 của Kucherlapati & Jakobovits.

Thuật ngữ “kháng thể đơn dòng” như được sử dụng ở đây chỉ chế phẩm của phân tử kháng thể có thành phần là một loại phân tử. Kháng thể đơn dòng có tính đặc hiệu liên kết duy nhất và ái lực đối với một epitop cụ thể. Theo một phương án, các kháng thể đơn dòng được tạo ra bởi tế bào lai bao gồm tế bào B thu được từ động vật không phải là người, ví dụ, chuột nhắt, được dung hợp với tế bào được làm bất tử.

Thuật ngữ “kháng thể tái tổ hợp”, như được sử dụng ở đây, bao gồm tất cả các kháng thể được sản xuất, biểu hiện, tạo ra hoặc phân lập bằng phương pháp tái tổ hợp,

như (a) các kháng thể được phân lập từ động vật (ví dụ, chuột nhắt) được chuyển gen hoặc được chuyển nhiễm sắc thể liên quan đến các gen globulin miễn dịch hoặc tế bào lai thu được từ động vật này, (b) các kháng thể được phân lập từ tế bào vật chủ được biến nạp để biểu hiện kháng thể, ví dụ từ tế bào chuyển nhiễm, (c) kháng thể được phân lập từ thư viện kháng thể tái tổ hợp, tổ hợp, và (d) các kháng thể được sản xuất, biểu hiện, tạo ra hoặc phân lập bằng phương pháp bất kỳ khác mà bao gồm việc tách trình tự gen globulin miễn dịch từ trình tự ADN khác.

Thuật ngữ "tế bào chuyễn nhiễm", như được sử dụng ở đây, bao gồm các tế bào vật chủ nhân chuẩn tái tổ hợp biểu hiện kháng thể, như tế bào CHO, tế bào NS/0, tế bào HEK293, tế bào HEK293T, tế bào thực vật, hoặc nấm, bao gồm các tế bào nấm nam giới.

Như được sử dụng ở đây, "kháng thể dị tương đồng" được định nghĩa trong mối liên quan đến sinh vật chuyển gen sản xuất ra kháng thể này. Thuật ngữ này chỉ kháng thể có trình tự axit amin hoặc trình tự axit nucleic mã hóa tương ứng với trình tự axit amin hoặc trình tự axit nucleic mã hóa được phát hiện thấy trong sinh vật không bao gồm sinh vật chuyển gen, và thường thu được từ các loài không phải là sinh vật chuyển gen.

Như được sử dụng ở đây, "kháng thể dị lai" chỉ kháng thể có chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có nguồn gốc sinh vật khác nhau. Ví dụ, kháng thể có chuỗi nặng ở người kết hợp với chuỗi nhẹ ở chuột nhắt là kháng thể dị lai.

Do đó, "kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó" thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể đa dòng, đơn dòng, đơn hóa trị, đặc hiệu đôi, dị tiếp hợp, đặc hiệu đa, tái tổ hợp, dị tương đồng, dị lai, khảm, được nhân hóa (cụ thể là được ghép CDR), làm mất tính miễn dịch, hoặc kháng thể người, các mảnh Fab, các mảnh Fab', các mảnh $F(ab')_2$, các mảnh được tạo ra bởi thư viện biểu hiện Fab, Fd, Fv, các Fv được liên kết qua liên kết disulfua (dsFv), kháng thể chuỗi đơn (ví dụ, scFv), kháng thể kép hoặc kháng thể ba (Holliger P. et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90(14), 6444-6448), kháng thể nano (cũng được biết là kháng thể vùng đơn), kháng thể kháng idiotyp (kháng-Id) (bao gồm, ví dụ, các kháng thể kháng Id của kháng thể theo sáng chế), và các mảnh liên kết với epitop của loại bất kỳ nêu trên.

Tốt hơn, nếu kháng thể được mô tả ở đây đã tách (phân lập). "Kháng thể đã tách", như được sử dụng ở đây, được dự định để chỉ kháng thể hầu như không chứa các mAb khác có tính đặc hiệu kháng nguyên khác nhau (ví dụ, kháng thể đã tách liên kết đặc hiệu với hPCSK9 hầu như không chứa các mAb liên kết đặc hiệu với các kháng nguyên không

phải là alpha integrin). Tuy nhiên, kháng thể đã tách liên kết đặc hiệu với hPCSK9 có thể có tính phản ứng chéo với các kháng nguyên khác như phân tử hPCSK9 từ các loài khác.

Như được sử dụng ở đây, "chất đối kháng hPCSK9" chỉ hợp chất ức chế ít nhất một hoạt tính sinh học của hPCSK9, tốt hơn là hoạt tính proteinaza của hPCSK9. Các chất đối kháng PCSK9 khác biệt ở chỗ chúng liên kết từ 10% đến 100% (tốt hơn là từ 50% đến 100%) với PCSK9 có mặt trong máu khi được sử dụng với lượng theo tỷ lượng hóa học. Các chất đối kháng PCSK9 được ưu tiên theo sáng chế là các kháng thể trung hòa.

"Kháng thể trung hòa", như được sử dụng ở đây (hoặc "kháng thể trung hòa hoạt tính hPCSK9"), được dự định để chỉ kháng thể có liên kết với hPCSK9, dẫn đến ức chế ít nhất một hoạt tính sinh học của hPCSK9, tốt hơn là ức chế hoạt tính proteinaza của hPCSK9. Mức độ ức chế hoạt tính sinh học của hPCSK9 có thể được đánh giá bằng cách đo một hoặc nhiều dấu hiệu biểu thị hoạt tính sinh học của hPCSK9 bằng một hoặc nhiều trong số vài thử nghiệm *in vitro* hoặc *in vivo* tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các thử nghiệm này được mô tả, ví dụ, trong US 2010/0166768.

Do PCSK9 làm tăng LDL cholesterol trong huyết tương bằng cách thúc đẩy sự phân giải thụ thể LDL nên hoạt tính của PCSK9 có tác động đến một vài bệnh đi kèm với mức LDL cholesterol trong huyết tương gia tăng. Do đó, chất đối kháng PCSK9, như kháng thể trung hòa kháng PCSK9 hoặc mảnh liên kết với kháng nguyên của nó, hữu ích để làm giảm tổng mức cholesterol, cholesterol không phải HDL, LDL cholesterol và/hoặc polipoprotein B100 (ApoB100). Do đó, chất đối kháng PCSK9 hữu ích để làm giảm, cải thiện, ức chế hoặc phòng ngừa một số bệnh này, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và bệnh tim mạch.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể kháng PCSK9 hoặc các mảnh liên kết với kháng nguyên của nó được mô tả ở đây có thể được tiếp hợp với nhóm điều trị ("tiếp hợp miễn dịch"), như độc tố tế bào, hóa chất dùng trong hóa trị liệu, chất ức miễn dịch và đồng vị phóng xạ.

"Sự thay thế axit amin bảo toàn" là sự thay thế trong đó gốc axit amin được thay thế bằng gốc axit amin khác có mạnh nhánh (nhóm R) có đặc tính hóa học tương tự (ví dụ, mang điện hoặc tính kỵ nước). Thông thường, sự thay thế axit amin bảo toàn gần như không làm thay đổi tính năng của protein. Trong các trường hợp trong đó hai hoặc nhiều

trình tự axit amin khác nhau so sự thay thế bảo toàn thì % hoặc mức tương tự có thể được điều chỉnh để hiệu chỉnh bản chất bảo toàn của việc thay thế. Các phương pháp điều chỉnh là đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, Pearson (1994) Methods MoI. Biol. 24: 307- 331. Ví dụ về các nhóm axit amin có mạch nhánh có tính chất hóa học tương tự bao gồm:

1) mạnh nhánh béo: glyxin, alanin, valin, leuxin và isoleucin;

2) mạch nhánh hydroxyl béo: serin và threonin;

3) mạnh nhánh chứa amit: asparagin và glutamin;

4) mạnh nhánh thơm: phenylalanin, tyrosin, và tryptophan;

5) mạch nhánh bazơ: lysin, arginin, và histidin;

6) mạch nhánh axit: aspartat và glutamat, và

7) mạch nhánh chứa lưu huỳnh: xystein và metionin.

Các nhóm thế axit amin bảo toàn được ưu tiên là: valin-leuxin-isoleuxin, phenylalanin-tyrosin, lysin-arginin, alanin-valin, glutamat-aspartat, và asparagin-glutamin. Theo cách khác, việc thay thế bảo toàn là sự thay đổi bất kỳ có giá trị dương trong ma trận log-xác suất PAM250 được mô tả trong tài liệu: Gonnet et al. (1992) Science 256: 1443-45. Sự thay thế "bảo toàn với mức độ trung bình" là sự thay đổi bất kỳ có giá trị không âm trong ma trận log-xác suất PAM250. Dựa trên mã di truyền đã biết, các kỹ thuật ADN tái tổ hợp và tổng hợp, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng cấu trúc nên các ADN mã hóa các biến thể axit amin bảo toàn.

Như được sử dụng ở đây, "sự thay thế không bảo toàn" hoặc "sự trao đổi axit amin không bảo toàn" được định nghĩa là sự trao đổi axit amin bằng axit amin khác được liệt kê trong nhóm khác thuộc các nhóm axit amin tiêu chuẩn từ 1) đến 7) đã nêu trên.

Thuật ngữ "gần như giống" khi đề cập axit nucleic hoặc mảnh của nó, thể hiện rằng, khi được làm thẳng tối ưu với đoạn xen nucleotit hoặc loại bỏ nucleotit thích hợp với axit nucleic khác (hoặc mạch bổ trợ của nó), thì có sự giống nhau về trình tự nucleotit ít nhất bằng khoảng 90%, và tốt hơn nếu ít bằng khoảng 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% bazơ nucleotit, như được xác định bằng thuật toán bất kỳ đã biết dùng để xác định mức giống nhau của trình tự như FASTA, BLAST hoặc GAP, như được thảo luận dưới đây.

Khi được áp dụng cho polypeptit, thuật ngữ "gần như giống" có nghĩa hai trình tự peptit, khi được làm thẳng tối ưu, như bằng chương trình GAP hoặc BESTFIT sử dụng trọng lượng khoảng trống mặc định, có mức giống trình tự ít nhất bằng 90%, tốt hơn nữa

nếu mức giống trình tự ít nhất bằng 95%, 98% hoặc 99%. Tốt hơn, nếu các vị trí gốc không giống nhau khác nhau bởi các thay thế axit amin bảo toàn.

Tính tương tự về mặt trình tự của polypeptit thường được xác định sử dụng phần mềm phân tích trình tự. Phần mềm phân tích protein ghép cặp tương ứng các trình tự tương tự nhau sử dụng các phép đo tính tương tự được gán cho các thay thế, loại bỏ khác nhau và các cải biến khác, kể cả các thay thế axit amin bảo toàn. Ví dụ, phần mềm GCG có các chương trình như GAP và BESTFIT mà có thể được sử dụng cùng với các thông số mặc định để xác định mức tương đồng về trình tự hoặc mức giống nhau về trình tự giữa các polypeptit có liên quan chặt chẽ với nhau, như các polypeptit tương đồng từ các loài sinh vật khác nhau hoặc giữa protein kiểu dại và đột biến của nó. Xem, ví dụ, GCG, phiên bản 6.1. Các trình tự polypeptit cũng có thể được so sánh sử dụng FASTA với các thông số mặc định hoặc được khuyến cáo; chương trình trong GCG phiên bản 6.1. FASTA (ví dụ, FASTA2 và FASTA3) cung cấp kết quả làm thẳng và mức độ giống về trình tự (%) của các vùng có mức chồng lấn lớn nhất giữa trình tự cần xác định và trình tự tìm kiếm (Pearson (2000) *ở trên*). Một thuật toán được ưu tiên khác khi so sánh trình tự của sáng chế với cơ sở dữ liệu gồm một số lượng lớn trình tự từ các sinh vật khác nhau là chương trình máy tính BLAST, cụ thể là BLASTP hoặc TBLASTN, sử dụng các thông số mặc định. Xem, ví dụ, Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403 410 và (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389 402, các tài liệu này đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Khi mức độ giống nhau về trình tự (%) được đề cập trong sáng chế thì các giá trị này sẽ được tính toán dựa trên chiều dài đầy đủ của trình tự dài hơn nếu cách tính khác không được nêu rõ. Việc tính toán này được áp dụng cho cả trình tự axit nucleic và trình tự polypeptit.

Như được sử dụng ở đây, "điều trị“ bệnh hoặc rối loạn chỉ việc thực hiện một hoặc nhiều hoạt động sau: (a) làm giảm mức trầm trọng và/hoặc thời gian tác động của rối loạn; (b) hạn chế hoặc phòng ngừa các triệu chứng đặc trưng của (các) rối loạn được điều trị; (c) tránh sự xấu đi của các triệu chứng đặc trưng của (các) rối loạn được điều trị; (d) hạn chế hoặc phòng ngừa sự tái phát của (các) rối loạn ở bệnh nhân đã mắc (các) rối loạn này trước đây; và (e) hạn chế hoặc phòng ngừa sự tái phát của các triệu chứng ở bệnh nhân trước đây đã có những triệu chứng của (các) rối loạn này.

Như được sử dụng ở đây, "phòng ngừa", hoặc ''ngăn ngừa" bệnh hoặc rối loạn có nghĩa là việc phòng ngừa bệnh xuất hiện ở đối tượng.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ "để dùng" và "được dùng" có cùng nghĩa với cụm từ "được bào chế để dùng". Nói cách khác, các cụm từ này có nghĩa là hoạt chất "là để dùng" phải được hiểu là hoạt chất đó được bào chế và tạo ra dưới dạng liều sao cho hoạt chất này ở trạng thái có khả năng tạo ra tác dụng điều trị.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị" hoặc "lượng điều trị" được dự định để chỉ lượng thuốc hoặc dược chất sẽ tạo ra đáp ứng sinh học hoặc thuốc của mô, hệ thống, động vật hoặc người và đáp ứng này có thể nhận biết được bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú ý, thầy thuốc, hoặc nhà lâm sàng khác. Thuật ngữ "lượng có hiệu quả phòng ngừa" được dự định để chỉ lượng dược chất có tác dụng ngăn ngừa hoặc làm giảm nguy cơ xuất hiện sự kiện sinh học hoặc sự kiện sức khỏe được biết là phòng ngừa được ở mô, hệ thống, động vật hoặc người và có thể nhận biết được bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú ý, thầy thuốc, hoặc nhà lâm sàng khác. Cụ thể, liều bệnh nhân nhận được có thể được chọn sao cho thu được mức giảm LDL cholesterol mong muốn; liều bệnh nhân nhận được có thể được xác định theo thời gian để đạt được mức LDL mong muốn. Chế độ liều sử dụng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó như được mô tả ở đây được chọn dựa trên rất nhiều yếu tố khác nhau bao gồm loại, loài, độ tuổi, trọng lượng, BMI, giới tính và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân; mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh được điều trị; hoạt lực của hợp chất được chọn để dùng; đường dùng; mục đích dùng; và chức năng gan thận của bệnh nhân.

Như được sử dụng ở đây, "bệnh nhân" chỉ động vật có vú hoặc chim bất kỳ có thể có lợi từ việc điều trị bằng kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên của nó được mô tả ở đây. Tốt hơn, nếu "bệnh nhân" được chọn từ nhóm gồm các động vật thí nghiệm (ví dụ, chuột nhắt hoặc chuột đồng), vật nuôi trong nhà (bao gồm, ví dụ, chuột lang, thỏ, gà, gà tây, lợn, cừu, dê, lạc đà, bò, ngựa, khỉ, mèo hoặc chó) hoặc các động vật linh trưởng bao gồm khỉ đuôi dài và người. Được ưu tiên đặc biệt là trường hợp "bệnh nhân" là người. "Dược dụng" có nghĩa đã được chấp nhận bởi cơ quan điều hành của Bang hoặc chính phủ liên bang hoặc được liệt kê trong Dược điển Mỹ (Dược điển Mỹ - 33/National Formulary-28 Reissue, được United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville Md., công bố 4/2010) hoặc dược điển khác thường được biết đến dùng cho động vật và cụ thể hơn là người.

Thuật ngữ "đối tượng" hoặc "cá thể" được dùng thay thế cho nhau ở đây. Như được sử dụng ở đây, "đối tượng" chỉ người hoặc động vật không phải là người (ví dụ, động vật có vú, chim, loài bò sát, cá, động vật lưỡng cư hoặc động vật không xương sống; tốt hơn nếu cá thể có thể có lợi từ một trong số các khía cạnh khác nhau của sáng chế (ví dụ, phương pháp điều trị hoặc dược phẩm được xác định bằng phương pháp theo sáng chế) hoặc có thể được dùng làm động vật thí nghiệm để xác định hoặc phân tích đặc tính của dược phẩm hoặc phương pháp điều trị. Cá thể này, có thể, ví dụ, là người, động vật hoang dã, động vật nuôi trong nhà hoặc động vật thí nghiệm; các ví dụ bao gồm: động vật có vú, ví dụ, người, động vật linh trưởng không phải là người (tinh tinh, tinh tinh lùn, khỉ đột), chó, mèo, động vật gậm nhấm (ví dụ, chuột nhắt, chuột lang, chuột cống, chuột đồng hoặc thỏ, ngựa, khỉ, bò sữa, cừu, dê, lợn, lạc đà; gia cầm như vịt, chim bồ câu, gà tây, ngỗng hoặc gà con; loài bò sát như: rùa, rùa cạn, rắn, thằn lằn, động vật lưỡng cư như ếch nhái (ví dụ, Xenopus laevis); cá như cá koi hoặc cá ngựa vằn; động vật không có xương sống như giun (ví dụ, c.elegans) hoặc côn trùng (như ruồi, ví dụ, ruồi giấm thường). Thuật ngữ "cá thể" cũng bao gồm các giai đoạn có hình thái khác của chim, cá, loài bò sát hoặc côn trùng như trứng, sâu kén, ấu trùng hoặc hoặc trùng. Được ưu tiên hơn nếu đối tượng là "bệnh nhân".

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dạng liều đơn vị" chỉ các đơn vị tách rời về mặt vật lý thích hợp làm các liều đơn vị cho đối tượng là người và động vật, mỗi đơn vị chứa một lượng hoạt chất xác định (ví dụ, khoảng 40mg hoặc khoảng từ 50mg đến 500mg kháng thể PCSK5và/hoặc ví dụ, từ 0,05mg đến 100 mg chất ức chế HMG-CoA reductaza) được tính toán để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn kết hợp với chất pha loãng, chất mang hoặc chất dẫn cần thiết. Đặc tính kỹ thuật của dạng liều đơn vị theo sáng chế bị điều chỉnh bởi và trực tiếp phụ thuộc vào (a) đặc trưng của hoạt chất và hiệu quả điều trị cụ thể đạt được, và (b) hạn chế đã biết trong lĩnh vực trộn hoạt chất này để dùng trong điều trị cho động vật hoặc người, như được mô tả trong bản mô tả, và chúng là các đặc tính của sáng chế. Ví dụ về dạng liều đơn vị thích hợp theo sáng chế là lọ nhỏ, viên nén, viên nang, viêm ngậm dẹt và tròn, viên đạn, bột thuốc đóng gói, viên nhện, túi, ống tiêm, nhiều dạng liều tách biệt của dạng liều bất kỳ nêu trên, và các dạng khác như được mô tả ở đây hoặc thường được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa kháng thể này có thể được chứa trong vật phẩm theo sáng chế, tùy ý chứa thêm một hoặc nhiều dạng liều đơn vị của chất ức chế

HMG-CoA reductaza (ví dụ, vỉ bấm chứa các viên nén chứa chất ức chế HMG-CoA reductaza làm hoạt chất).

Thuật ngữ "hoạt chất" chỉ nguyên liệu bất kỳ có hoạt tính điều trị, như một hoặc nhiều thành phần có hoạt tính. Các thành phần có hoạt tính này được dùng làm chất điều trị có thể dễ dàng bào chế được ở dạng liều đơn vị bằng cách sử dụng chính các nguyên liệu có tính dược lý đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể điều chế được bằng quy trình đã biết.

Phần ví dụ bào chế sau được dùng để minh họa việc bào chế dạng liều đơn vị theo sáng chế, và không được dùng làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Một số dạng liều có thể bào chế được nằm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, liều đơn vị/lọ nhỏ có thể chứa 0,5 ml, 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 15 ml, hoặc 20 ml kháng thể PCSK5 hoặc mảnh của nó với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 500 mg hoặc từ 50mg đến 500 mg kháng thể PCSK5. Nếu cần, các chế phẩm này có thể được điều chỉnh đến nồng độ mong muốn bằng cách bổ sung chất pha loãng vô trùng vào mỗi lọ. Theo một phương án, các thành phần có hoạt tính của chế phẩm theo sáng chế được cung cấp riêng hoặc trộn với nhau ở dạng liều đơn vị, như bột đã đông khô, bột đã làm khô lạnh hoặc dịch cô không chứa nước, tốt hơn nếu được chứa trong vật chứa đã làm kín như lọ nhỏ, ống tiêm hoặc túi chỉ rõ lượng hoạt chất. Khi dược phẩm được dùng bằng cách truyền, nó có thể được phân phối bằng một chai truyền chứa nước hoặc nước muối sinh lý vô trùng dùng trong ngành dược. Khi dược phẩm được dùng bằng cách tiêm, ống tiêm chứa nước vô trùng để tiêm hoặc nước muối có thể được cung cấp sao cho các thành phần có thể được trộn trước khi dùng.

Chế phẩm theo sáng chế bao gồm các hỗn hợp dược chất dạng khối hữu ích trong sản xuất dược phẩm (ví dụ, các chế phẩm thích hợp để dùng cho đối tượng hoặc bệnh nhân) có thể được dùng để bào chế dạng liều đơn vị. Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm theo sáng chế là dược phẩm. Các chế phẩm này chứa một lượng hữu hiệu để phòng ngừa hoặc điều trị (ví dụ, kháng thể theo sáng chế hoặc chất dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh), và chất mang dược dụng. Tốt hơn, nếu dược phẩm được bào chế thích hợp với đường dùng cho đối tượng.

Các hoạt chất hoặc các thành phần (ví dụ, kháng thể hoặc mảnh của nó và chất ức chế HMG-CoA reductaza) có thể được bào chế ở các dạng liều khác nhau để dùng qua đường miệng như viên nén, viên nang, viên tròn, bột và cốm, các dạng lỏng để dùng qua

đường miệng như nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, xiro hoặc cồn ngọt được dùng, các chế phẩm để tiêm, ví dụ, huyền phù chứa nước hoặc dầu vô trùng để tiêm, chế phẩm dùng qua đường trực tràng hoặc âm đạo, tốt hơn là dạng viên đạn, và các dạng liều để dùng khu trú hoặc qua da như dạng thuốc mỡ, kem bôi, thuốc xức, gel, bột, khí phun, xông hít hoặc miếng dán.

Theo một phương án cụ thể, thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa là được chấp thuận bởi cơ quan điều hành của Bang hoặc chính phủ liên bang hoặc được liệt kê trong Dược điển Mỹ (Dược điển Mỹ - 33/National Formulary-28 Reissue, được United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville Md., công bố 4/2010) hoặc dược điển khác thường được biết đến dùng cho động vật và cụ thể hơn là người. Thuật ngữ "chất mang" chỉ chất pha loãng, chất điều chỉnh {ví dụ, chất điều chỉnh Freund (hoàn chỉnh và không hoàn chỉnh)), tá dược, hoặc chất dẫn được dùng cùng với chất điều trị. Các chất mang dược dụng này có thể là các chất lỏng vô trùng như nước và dầu, bao gồm các chất mang có nguồn gốc từ dầu mỏ, động vật, thực vật, hoặc tổng hợp như dầu lạc, dầu đậu nành, dầu khoáng, dầu vừng và các loại tương tự. Nước là chất mang được ưu tiên khi dược phẩm được dùng trong tĩnh mạch. Dung dịch nước muối và dung dịch dextroza và glyxerol chứa nước cũng có thể được dùng làm chất mang lỏng, cụ thể là cho dung dịch để tiêm. Các tá dược thích hợp bao gồm tinh bột, glucoza, lactoza, sucroza, gelatin, ngũ cốc nảy mầm, gạo, bột mỳ, phấn, silicagel, magie carbonat, magie stearat, natri stearat, glyxerol monostearat, hoạt thạch, natri clorua, sữa gầy đã sấy khô, glyxerol, propylen, glycol, nước, etanol và các tá dược khác tương tự. Để sử dụng các tá dược khác và việc sử dụng chúng, xem tài liệu "Handbook of _ Pharmaceutical Excipients", xuất bản lần thứ mười lăm, R.C.Rowe, P.J. Seskey and S.C. Owen, Pharmaceutical Press, London, Chicago. Chế phẩm, nếu muốn, cũng có thể chứa một lượng nhỏ chất làm ẩm hoặc chất nhũ hóa, hoặc chất đệm độ pH. Các chế phẩm này có thể có dạng dung dịch, huyền phù, nhũ hóa, viên nén, viên tròn, viên nang, bột, chế phẩm giải phóng kéo dài, và các loại tương tự. Chế phẩm dùng qua đường miệng có thể chứa các chất mang tiêu chuẩn loại dùng trong dược phẩm như manitol, lactoza, tinh bột, magie stearat, natri sacarin, xenluloza, magie carbonat, v.v.. Ví dụ về các chất mang dược dụng thích hợp được mô tả trong tài liệu: "Remington's Pharmaceutical Sciences" của E. W. Martin. Các chế phẩm này sẽ chứa lượng có hiệu quả phòng ngừa hoặc điều trị của kháng thể, tốt hơn nếu ở

dạng đã tinh chế, cùng với lượng chất mang thích hợp sao cho tạo ra dạng dùng phù hợp với bệnh nhân. Chế phẩm này nên thích hợp với cách dùng.

Thông thường, các thành phần có hoạt tính của chế phẩm theo sáng chế được cung cấp riêng hoặc trộn với nhau ở dạng liều đơn vị, như bột đã đông khô, bột đã làm khô lạnh hoặc dịch cô không chứa nước, tốt hơn nếu được chứa trong vật chứa đã làm kín như lọ nhỏ, ống tiêm hoặc túi nêu rõ lượng hoạt chất. Các thành phần của dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được cung cấp dưới dạng chế phẩm lỏng đã trộn (nghĩa là, dung dịch để tiêm hoặc truyền) trong vật chứa đã làm kín như ống tiêm, túi, xylanh đã điền đầy hoặc thiết bị tự tiêm, hoặc hộp dùng cho xylanh sử dụng nhiều lần hoặc thiết bị phân phối (ví dụ, bút tiêm hoặc thiết bị tự tiêm). Khi chế phẩm này được dùng bằng cách truyền thì nó có thể được phân tán bằng chai truyền chứa nước hoặc nước muốn vô trùng dùng trong ngành dược. Khi chế phẩm này được dùng bằng cách tiêm, ống tiêm chứa nước vô trùng để tiêm hoặc nước muối có thể được cung cấp sao cho các thành phần này có thể được trộn với nhau trước khi dùng.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm được bao gói trong vật chứa đã làm kín như ống tiêm hoặc túi có thể hiện lượng kháng thể. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa kháng thể được cung cấp ở dạng chế phẩm khô, như bột đã đông khô và vô trùng, bột đã làm khô lạnh, bột đã làm khô bằng cách sấy phun hoặc dịch cô không chứa nước trong vật chứa đã làm kín và có thể tái hoàn nguyên, ví dụ, bằng nước hoặc nước muối đến nồng độ thích hợp để dùng cho đối tượng. Theo một phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được cung cấp dưới dạng chế phẩm lỏng như dung dịch để tiêm hoặc truyền. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa kháng thể được cung cấp dưới dạng chế phẩm khô hoặc dưới dạng chế phẩm lỏng trong vật chứa đã làm kín ở liều đơn vị ít nhất bằng 40 mg, ít nhất bằng 50 mg, tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 75 mg, ít nhất bằng 100 mg, ít nhất bằng 150 mg, ít nhất bằng 200 mg, ít nhất bằng 250 mg, ít nhất bằng 300 mg, ít nhất bằng 350 mg, ít nhất bằng 400 mg, ít nhất bằng 450 mg, hoặc ít nhất bằng 500 mg, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Chế phẩm đã đông khô theo sáng chế chứa kháng thể nên được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C trong vật chứa ban đầu và kháng thể nên được dùng trong vòng 12 giờ, tốt hơn nếu trong 6 giờ, trong 5 giờ, trong 3 giờ, hoặc trong 1 giờ sau khi được tái hoàn nguyên. Chế phẩm theo sáng chế chứa các kháng thể có thể được bào chế dưới dạng muối hoặc muối. Các muối dược dụng bao gồm các muối được tạo ra từ các anion như

các anion thu được từ axit clohydric, axit phosphoric, axit axetic, axit oxalic, axit tartric, v.v.., và các muối được tạo ra từ các cation như các cation được tạo ra từ natri, kali, amoni, canxi, sắt III hydroxit, isopropylamin, trietylamin, 2-etylamino etanol, histidin, procain, v.v..

Đối tượng là người trưởng thành được coi là có "huyết áp cao" hoặc áp suất trong máu cao khi họ có huyết áp tâm thu lớn hơn 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương lớn hơn.

Các nhóm đối tượng cụ thể có thể chữa khỏi được bằng phương pháp điều trị theo sáng chế bao gồm các đối tượng có một hoặc nhiều điều kiện: các đối tượng được chỉ định tách huyết tương LDL ra khỏi máu, các đối tượng có đột biết hoạt hóa PCSK9 (tạo ra đột biến chức năng, "GOF"), các đối tượng có tổng mức cholesterol gia tăng, các đối tượng có mức LDL-C gia tăng, các đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát, như các đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát có tiền sử gia đình hoặc không, các đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị hợp (heFH); các đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết, cụ thể là tăng cholesterol huyết nguyên phát, nhưng không dung nhận statin hoặc không kiểm soát được bằng statin; và các đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh tăng cholesterol huyết và đã được điều trị phòng ngừa. Các chỉ định khác bao gồm bệnh tăng lipit huyết và rối loạn lipit huyết, cụ thể nếu kết hợp với các nguyên nhân thứ phát như bệnh đái tháo đường typ II, bệnh gan ứ mật (xơ gan ống mật nguyên phát), hội chứng hư thận, suy giảm tuyến giáp, béo phì; và ngăn ngừa và điều trị bệnh vữa xơ động mạch và bệnh tim mạch, như bệnh tim mạch vành (coronary heart disease - CHD). Các tình trạng bệnh hoặc các rối loạn này như được liệt kê ở đây cho các nhóm đối tượng hoặc nhóm cá thể nêu trên là các tình trạng bệnh hoặc rối loạn đặc biệt phù hợp điều trị bằng kháng thể theo sáng chế.

Tuy nhiên, tùy thuộc vào mức độ trầm trọng của các bệnh và tình trạng bệnh nêu trên, việc điều trị cho các đối tượng bằng các kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có thể bị chống chỉ định cho một số tình trạng bệnh và bệnh nhất định.

Thuật ngữ "tác dụng có hại" (hoặc tác dụng phụ) chỉ tác dụng có hại và không mong muốn từ việc dùng thuốc. Tác dụng có hại có thể được gọi bằng thuật ngữ "tác dụng phụ", khi được chẩn đoán là do tác dụng chính hoặc tác dụng điều trị gây ra. Một số tác dụng có hại chỉ xuất hiện khi bắt đầu điều trị, tăng liều hoặc điều trị không liên tục. Các tác dụng phụ có thể gây ra các biến chứng y học của bệnh hoặc ảnh hưởng xấu đến

việc tiên lượng bệnh. Ví dụ về các tác dụng phụ này là các phản ứng dị ứng, nôn, đau đầu hoặc hoa mắt hoặc tác dụng phụ khác được mô tả ở đây .

Như được sử dụng ở đây, động từ "điều trị" bệnh hoặc rối loạn, cũng như dạng danh động từ, hoặc danh từ chỉ việc thực hiện một hoặc nhiều hoạt động sau: (a) làm giảm mức độ trầm trọng và/hoặc thời gian mắc rối loạn; (b) hạn chế hoặc ngăn cản sự phát triển của các triệu chứng đặc trưng cho (các) rối loạn được điều trị; (c) ngăn cản sự xấu đi của các triệu chứng đặc trưng cho (các) rối loạn được điều trị; (d) hạn chế hoặc ngăn cản sự tái phát của các triệu chứng ở các bệnh nhân đã mắc (các) rối loạn này trước đó; và (e) hạn chế hoặc ngăn cản sự tái phát của các triệu chứng ở các bệnh nhân đã có (các) triệu chứng này trước đó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "ngăn ngừa" ở dạng động từ, danh động từ, danh từ hoặc thuật ngữ "phòng ngừa" bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn chỉ việc ngăn ngừa rối loạn, bệnh hoặc tình trạng bệnh xuất hiện ở bệnh nhân.

Tổng mức cholesterol gia tăng được hiểu trong nội dung sáng chế là tổng mức cholesterol bằng 200 mg/dL hoặc lớn hơn, cụ thể là 240mg/dL hoặc lớn hơn. Sách hướng dẫn điều trị quốc tế đã khuyến cáo làm giảm LDL-C xuống mức <2,0-2,6 mmol/L (<77-100 mg/dL) ở bệnh nhân đã mắc bệnh tim mạch (CVD) và xuống <1,8-2,0 mmol/L (<70-77 mg/dL) ở nhóm đối tượng có nguy cơ cao như nhóm đối tượng mắc CVD cộng với đái tháo đường, hút thuốc, tăng huyết áp ít được kiểm soát, hội chứng chuyển hóa hoặc có tiền sử bệnh nhồi máu cơ tim. Do đó, mức LDL-C gia tăng trong nội dung sáng chế là mức LDL-C bằng 77 mg/dL hoặc lớn hơn (đặc biệt là đối với các bệnh nhân có một hoặc nhiều biểu hiện sau: đã mắc CVD và đái tháo đường, kèm theo hút thuốc, huyết áp tăng ít được kiểm soát, hoặc đã mắc bệnh nhồi máu cơ tim) và 100 mg/dL hoặc lớn hơn (đặc biệt là đối với các bệnh nhân đã mắc CVD), 130mg/dL hoặc lớn hơn , hoặc 160 mg/dL hoặc 190mg/dL hoặc lớn hơn. Mức HDL trong nội dung sáng chế tốt hơn nếu được hiểu là nhỏ hơn khoảng 40mg/dL.

Tổng mức cholesterol gia tăng được hiểu trong nội dung sáng chế là tổng mức cholesterol bằng 200 mg/dL hoặc lớn hơn, cụ thể là 240mg/dL hoặc lớn hơn. Sách hướng dẫn điều trị quốc tế đã khuyến cáo làm giảm LDL-C xuống mức <2,0-2,6 mmol/L (<77-100 mg/dL) ở bệnh nhân đã mắc bệnh tim mạch (CVD) và xuống <1,8-2,0 mmol/L (<70-77 mg/dL) ở nhóm đối tượng có nguy cơ cao như nhóm đối tượng mắc CVD cộng với đái tháo đường, hút thuốc, tăng huyết áp ít được kiểm soát, hội chứng chuyển hóa hoặc có

tiền sử bệnh nhồi máu cơ tim. Do đó, mức LDL-C gia tăng trong nội dung sáng chế là mức LDL-C bằng 77 mg/dL hoặc lớn hơn (đặc biệt là đối với các bệnh nhân có một hoặc nhiều biểu hiện sau: đã mắc CVD và đái tháo đường, kèm theo hút thuốc, huyết áp tăng ít được kiểm soát, hoặc đã mắc bệnh nhồi máu cơ tim) và 100 mg/dL hoặc lớn hơn (đặc biệt là đối với các bệnh nhân đã mắc CVD), 130mg/dL hoặc lớn hơn, hoặc 160 mg/dL hoặc 190mg/dL hoặc lớn hơn. Mức HDL trong nội dung sáng chế tốt hơn nếu được hiểu là nhỏ hơn khoảng 40mg/dL.

Thuật ngữ "không kiểm soát được bằng statin" hoặc "kháng statin", cụ thể là trong nội dung của bệnh tăng lipit huyết, tăng cholesterol huyết v.v.., được sử dụng với cùng nghĩa ở đây và chỉ tình trạng bệnh như tăng lipit huyết, trong đó việc điều trị bằng statin (nghĩa là, dùng điều đặn statin như atorvastatin cho bệnh nhân) làm giảm không nhiều tổng mức cholesterol hoặc LDL-C hoặc không đủ để tạo ra mức lipit bình thường trong máu cho bệnh nhân hoặc làm bệnh nhân mắc bệnh mỡ máu (ví dụ, tổng mức cholesterol hoặc LDL-C) không là yếu tố nguy cơ nhiều dẫn đến sự phát triển bệnh tim mạch. Điều này có nghĩa, ví dụ, việc điều trị bằng statin không đủ để tạo ra tổng mức nhỏ hơn 130 mg/dL, hoặc nhỏ hơn 100 mg/dL (ví dụ, từ khoảng ≥77mg/dL đến 100 mg/dL), đặc biệt là ở những bệnh nhân đã mắc bệnh tim mạch, hoặc để tạo ra các mức nhỏ hơn khoảng 77 mg/dL (ví dụ, khoảng ≥70-77 mg/dL), đặc biệt là ở nhóm đối tượng có nguy cơ cao như nhóm đối tượng mắc bệnh CVD cộng với đái tháo đường, hút thuốc, tăng huyết áp ít được kiểm soát, hội chứng chuyển hóa hoặc có tiền sử bệnh nhồi máu cơ tim. Trong nội dung của sáng chế, việc kháng statin tốt hơn là đề cập đến việc kháng atorvastatin.

Các phương án của sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn trong các đoạn dưới đây. Trong các đoạn này, các khía cạnh của sáng chế được định nghĩa chi tiết hơn. Mỗi khía cạnh được định nghĩa như vậy có thể được kết hợp với khía cạnh hoặc các khía cạnh bất kỳ khác trừ khi được thông báo rõ. Cụ thể, đặc tính bất kỳ được thể hiện dưới dạng ưu điểm hoặc được ưu tiên có thể được kết hợp với đặc tính hoặc các đặc tính bất kỳ khác được thể hiện là được ưu tiên hoặc ưu điểm, trừ khi được thông báo.

Theo khía cạnh thứ nhất sáng chế đề xuất dược phẩm chứa khoảng từ 40 đến 500 mg kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 cùng với tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Các kháng thể thích hợp hoặc mảnh của nó dùng để thực hành khía cạnh thứ nhất được mô tả trong phần: *"Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế"*. Các

phương án được ưu tiên của kháng thể hoặc mảnh của nó, ví dụ, được mô tả trong khía cạnh thứ tư, thứ bảy và mười một của sáng chế.

Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm chứa khoảng từ 40 đến 500 mg hoặc khoảng từ 50 đến 500 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên/liều.

Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm chứa khoảng từ 50 mg đến 500mg, khoảng từ 50 mg đến 300mg, khoảng 50 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 500 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm chứa khoảng 150, 200 hoặc 300 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm chứa liều hữu hiệu của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9, trong đó liều này đủ để làm giảm liên tục mức LDL-C trong thời gian ít nhất là 14, ít nhất là 15, ít nhất là 16, ít nhất là 17, ít nhất là 18, ít nhất là 19, ít nhất là 20, ít nhất là 21, ít nhất là 22, ít nhất là 23 hoặc ít nhất là 28 ngày sau khi dùng, cùng với tá dược hoặc chất mang dược dụng. Theo phương án được ưu tiên khác, liều này đủ để làm giảm liên tục mức LDL-C trong thời gian ít nhất là 14 ngày, 28 ngày hoặc 1 tháng.

Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm chứa lượng hữu hiệu chất ức chế HMG-CoA reductaza.

Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm được sắp xếp cùng với lượng hữu hiệu chất ức chế HMG-CoA reductaza.

Theo phương án được ưu tiên khác, chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin, tốt hơn nếu được chọn từ danh sách bao gồm: cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin hoặc pravastatin và tốt hơn nếu là atorvastatin.

Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm chứa khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg, khoảng từ 0,5 mg đến 100 mg, khoảng 5 mg đến 90 mg, khoảng 10 mg, khoảng 20 mg, khoảng 40 mg hoặc khoảng 80 mg chất ức chế HMG-CoA reductaza và tốt hơn nếu khoảng 10, khoảng 20, khoảng 40 hoặc khoảng 80 mg.

Theo các phương án được ưu tiên hơn của khía cạnh thứ nhất và các khía cạnh khác của sáng chế, statin là

- cerivastatin với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 2 mg, tốt hơn nếu bằng 0,2 mg, 0,4 mg, hoặc 0,8 mg;
- atorvastatin với lượng nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- simvastatin với lượng nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, bằng 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- pitavastatin với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, hoặc 20 mg;
- rosuvastatin với lượng nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 5 mg, 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg;
- fluvastatin với lượng nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- lovastatin với lượng nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg; hoặc
- pravastatin với lượng nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm chứa liều hữu hiệu chất ức chế HMG-CoA reductaza để làm giảm mức LDL-D bằng cách dùng 1 ngày một lần.

Theo các phương án được ưu tiên hơn của khía cạnh thứ nhất theo sáng chế, statin là

- cerivastatin trong liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 2 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 0,2 mg, 0,4 mg, hoặc 0,8 mg;
- atorvastatin trong liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- simvastatin trong liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- pitavastatin trong liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, hoặc 20 mg;
- rosuvastatin atrong liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 5 mg, 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg;

- fluvastatin trong liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- lovastatin trong liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg; hoặc
- pravastatin trong liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg.

Theo phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có một hoặc nhiều đặc tính sau khi được dùng cho đối tượng, như người hoặc động vật có vú không phải là người:

a. làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng từ -25% đến -40% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày khi dùng cho đối tượng, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -25% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -30% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều nằm trong khoảng từ 40 đến 60 mg, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 45 đến 55 mg và tốt hơn nữa nếu bằng 50 mg với chế độ dùng 2 tuần một lần, (every other week - E2W);

b. làm giảm mức LDL-C ít nhất bằng khoảng từ -50% đến -65% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày khi dùng cho đối tượng, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -40% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -45% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 100 mg E2W.

c. làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng -60 % đến ít nhất khoảng -75% [ví dụ, ít nhất khoảng -60 %, ít nhất khoảng -65%, ít nhất khoảng -70 hoặc ít nhất khoảng -75%] so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày khi dùng cho đối tượng, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -55% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -60% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 150 mg E2W,

d. làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng 40% đến 75% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 28 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -35% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -40% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 200 mg E4W,

e. làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng -50 % đến -75% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 28 ngày khi dùng cho đối tượng, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -40% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -45% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 300 mg E4W,

f. làm tăng mức HDL cholesterol trong huyết thanh ít nhất bằng 2%, ít nhất bằng 2,5%, ít nhất bằng, 3%, ít nhất bằng 3,5%, ít nhất bằng 4%, ít nhất bằng 4,5%, ít nhất bằng 5% hoặc ít nhất bằng 5,5% so với mức trước dùng khi dùng cho đối tượng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 150 mg E2W,

g. ít ảnh hưởng hoặc không có ảnh hưởng đo được đến mức troponin khi dùng cho đối tượng,

h. làm tăng một hoặc nhiều mức sau: tổng mức cholesterol, mức ApoB, mức C không HDL, tỷ lệ Apo-B/ApoA-1, khi dùng cho đối tượng.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có khả năng khắc phục được hiện tượng kháng statin khi được dùng cho đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết kháng statin.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92 hoặc cặp trình tự gần giống với nó có độ giống ít nhất bằng 98% hoặc 99%.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92 hoặc cặp trình tự gần giống với nó có mức độ giống ít nhất bằng 98% hoặc 99%.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với epitop chứa gốc axit amin 238 của hPCSK9 (SEQ ID NO:755).

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với epitop chứa một hoặc nhiều gốc axit amin ở vị trí 238, 153, 159 và 343 của hPCSK9 (SEQ ID NO:755).

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với epitop không chứa một hoặc nhiều gốc axit amin ở vị trí 192, 194, 197 và/hoặc 237 của hPCSK9 (SEQ ID NO:755).

Dược phẩm có thể được bào chế theo công thức bất kỳ áp dụng được trong lĩnh vực dược phẩm như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và cụ thể, như được mô tả ở đây, dưới dạng chế phẩm khô để hòa tan hoặc chế phẩm lỏng. Các chế phẩm thích hợp chứa kháng thể là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm chế phẩm khô (ví dụ, dịch cô được làm khô lạnh, làm khô bằng cách sấy phun hoặc đông khô, dịch cô không chứa nước) và chế phẩm lỏng (ví dụ, dung dịch). Các chế phẩm thích hợp chứa statin là đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm chế phẩm khô cũng như chế phẩm lỏng, ví dụ, hỗn dịch, thể phân tán và dung dịch (để tham khảo, xem ví dụ, "Statins therapy: a review on conventional and novel formulation approaches" R. Tiwari and K. Pathak, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2011).

Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó dưới chế phẩm khô để hòa tan như bột đông khô, bột khô lạnh hoặc bột sấy phun hoặc dịch cô không chứa nước.

Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó dưới dạng chế phẩm lỏng, ví dụ, dung dịch để tiêm hoặc truyền.

Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm chứa chất ức chế HMG-CoA reductaza dưới dạng chế phẩm dùng qua đường miệng hoặc uống, ví dụ, viên nén hoặc viên nang, hoặc dưới dạng chế phẩm lỏng, ví dụ, hỗn dịch, thể phân tán hoặc dung dịch, ví dụ, để uống, tiêm hoặc truyền.

Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm được dùng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động hoặc để làm giảm tổng mức cholesterol gia tăng hoặc mức LDL-C gia tăng. Các ứng dụng được ưu tiên khác, chế độ liều, chế độ dùng kháng thể hoặc mảnh của nó hoặc chất ức chế HMG-CoA reductaza, hoặc nhóm đối tượng được điều trị bằng dược phẩm này được mô tả trong sáng chế, ví dụ, trong khía cạnh bảy, mười hai đến mười ba hoặc mười tám đến mười chín.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dung dịch để tiêm như được mô tả ở đây chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, và tốt hơn nếu chứa từ khoảng 40 mg đến 200 mg hoặc từ khoảng 50 đến 200 mg, ví dụ, khoảng 40 mg,

khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, bằng khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó trong thể tích 1ml .

Chế phẩm để tiêm có thể bao gồm các dạng liều để tiêm trong tĩnh mạch, dưới da, trong da, và trong cơ, truyền nhỏ giọt, v.v...Các chế phẩm để tiêm này có thể được bào chế theo phương pháp đã được biết đến một cách rộng rãi. Ví dụ, các chế phẩm để tiêm có thể được bào chế, *ví dụ,* bằng cách hòa tan, tạo hỗn dịch hoặc nhũ hóa kháng thể hoặc muối của nó được mô tả ở trên, trong môi trường nước vô trùng hoặc môi trường dầu thường dùng để tiêm. Đối với môi trường nước để tiêm, ví dụ, nước muối sinh lý, dung dịch đẳng trương chứa glucoza và các chất phụ trợ khác, v.v.., có thể được sử dụng kết hợp với chất làm tan thích hợp như rượu (ví dụ, etanol), rượu đa chức (ví dụ, propylen glycol, polyetylen glycol), chất hoạt động bề mặt không ion hóa [ví dụ, polysorbate 80, HCO-50 (sản phẩm cộng hợp của polyoxyetylen (50 mol) với dầu thầu dầu đã được hydro hóa)], v.v.. Đối với môi trường dầu, ví dụ, dầu vừng, dầu đậu nành, v.v.., có thể được sử dụng kết hợp với chất làm tan như benzyl benzoat, rượu benzylic, v.v.. Do đó, tốt hơn nếu chế phẩm để tiêm đã bào chế được điền đầy vào ống tiêm thích hợp. Dược phẩm theo sáng chế có thể được phân phối dưới da hoặc trong tĩnh mạch bằng kim và xy lanh đạt tiêu chuẩn. Ngoài ra, với cách phân phối dưới da, nhớ việc dễ dàng phân phối nên thiết bị dạng bút có nhiều ứng dụng trong phân phối dược phẩm theo sáng chế. Thiết bị phân phối dạng bút này có thể sử dụng nhiều lần hoặc một lần. Thiết bị phân phối dạng bút sử dụng nhiều lần có một hộp chứa dược phẩm có thể thay thế. Ngay sau khi toàn bộ dược phẩm trong hộp được dùng hết và hộp đã rỗng, hộp rỗng này có thể dễ dàng lấy ra và thay bằng một hộp chứa mới dược phẩm. Thiết bị phân phối dạng bút này sau đó có thể được tái sử dụng. Trong thiết bị phân phối dạng bút sử dụng một lần, không có hộp thay thế. Đúng hơn là, thiết bị phân phối dạng bút sử dụng một lần này sẽ được điền đầy trước dược phẩm được giữ trong hộp chứa bên trong thiết bị. Ngay sau khi hộp chứa hết dược phẩm, toàn bộ thiết bị sẽ bị bỏ đi.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất chế phẩm khô như được mô tả ở đây chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, và tốt hơn nếu chứa khoảng từ 40 mg đến 500 mg, từ 50 đến 500 mg, khoảng từ 50 đến 400, khoảng từ 50 đến 300, ví dụ, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, at khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350 mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 500mg và tốt hơn nữa nếu khoảng 50 mg, khoảng 100 mg,

khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg và tốt hơn nữa nếu khoảng 150 mg, khoảng 200 mg hoặc khoảng 300 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó trong một liều.

Các chế phẩm thích hợp chứa kháng thể thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm chế phẩm khô (ví dụ, dịch cô được làm khô lạnh, sấy phun hoặc đông khô, dịch cô không chứa nước) và chế phẩm lỏng (ví dụ, dung dịch). Các chế phẩm thích hợp chứa statin là đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm chế phẩm khô cũng như chế phẩm lỏng, ví dụ, hỗn dịch, thể phân tán và dung dịch (để tham khảo, xem ví dụ, "Statins therapy: a review on conventional and novel formulation approaches" R. Tiwari and K. Pathak, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2011).

Các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các hoạt chất khác như chất ức chế HMG-CoA reductaza như được mô tả ở đây. Các phương án được ưu tiên của chế phẩm theo sáng chế được mô tả trong các phần khác của sáng chế, ví dụ, trong các khía cạnh khác của sáng chế như khía cạnh thứ nhất hoặc khía cạnh thứ tư.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất kháng thể liên kết đặc hiệu với hPCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, như được chứa trong dược phẩm theo sáng chế.

Theo phương án được ưu tiên, kháng thể được trưng bởi một hoặc nhiều đặc tính sau đây khi dùng cho đối tượng, tốt hơn là người hoặc động vật có vú không phải là người:

1. làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng từ -25% đến -40% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -25% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -30% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng từ 40 đến 60 mg, tốt hơn nếu khoảng từ 45 đến 55 mg và tốt hơn nữa nếu bằng khoảng 50 mg với chế độ dùng 2 tuần một lần, E2W,
2. làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng từ -50% đến -65% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -40% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -45% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 100 mg E2W,
2. làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng -60 % đến ít nhất khoảng -75% [ví dụ, ít nhất khoảng -60 %, ít nhất khoảng -65%, ít nhất khoảng -70 hoặc ít nhất khoảng -75%] so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày,

trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -55% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -60% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 150 mg E2W,

3. làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng 40% đến 75% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 28 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -35% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -40% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 200 mg E4W,
4. làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng -50 % đến -75% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 28 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -40% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -45% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 300 mg E4W,
5. làm tăng mức HDL cholesterol trong huyết thanh ít nhất bằng 2%, ít nhất bằng 2,5%, ít nhất bằng, 3%, ít nhất bằng 3,5%, ít nhất bằng 4%, ít nhất bằng 4,5%, ít nhất bằng 5% hoặc ít nhất bằng 5,5% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 150 mg E2W,
6. làm giảm tổng mức cholesterol trong huyết thanhít nhất khoảng từ 25% đến 35% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 24 ngày.
7. làm giảm tổng mức cholesterol trong huyết thanhít nhất khoảng từ 65% đến 80% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 24 ngày,
8. làm giảm mức triglyxerit trong huyết thanh ít nhất khoảng 25% đến 40% so với mức trước dùng,
9. ít ảnh hưởng hoặc có ảnh hưởng ở mức không phát hiện được đến chức năng gan, như được xác định bằng phép đo ALT và AST,
10. ít ảnh hưởng hoặc có ảnh hưởng ở mức không phát hiện được đến mức troponin,
11. làm tăng một hoặc nhiều mức sau: tổng mức cholesterol, mức ApoB, mức C không HDL, tỷ lệ Apo-B/ApoA-1,

Kháng thể theo sáng chế có các đặc tính nêu trên, tốt hơn nếu được dùng điều trị kết hợp với chất ức chế HMG-CoA reductaza. Các phương án được ưu tiên của chất ức chế HMG-CoA reductaza được sử dụng kết hợp với kháng thể theo sáng chế và liều và chế độ dùng của chúng có thể tìm thấy trong toàn bộ bản mô tả, cụ thể như được mô tả trong các khía cạnh liên quan đến việc sử dụng trong y tế và phương pháp điều trị.

Theo phương án được ưu tiên của kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, cụ thể là của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo khía cạnh thứ tư, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có một hoặc nhiều đặc tính sau:

(i) Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

(ii) Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

(iii) Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

Theo phương án được ưu tiên khác của kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, cụ thể là của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo khía cạnh thứ tư, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có một hoặc nhiều đặc tính sau:

(i) khắc phục được hiện tượng kháng statin ở động vật có vú, cụ thể là động vật gậm nhấm như chuột đồng,

(ii) làm tăng mức biểu hiện LDLR ở động vật có vú, cụ thể là động vật gậm nhấm như chuột đồng,

(iii) làm giảm mức LDL-C trong huyết thanh cụ thể là động vật gậm nhấm như chuột đồng,

(iv) làm tăng tác dụng hiệp đồng của LDL-C kết hợp với dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza, cụ thể là động vật gậm nhấm như chuột đồng, trong đó tốt hơn nếu chất ức chế HMG-CoA reductaza là atorvastatin.

Các đặc tính thích hợp khác và đặc tính cấu trúc của kháng thể theo sáng chế và cụ thể là của kháng thể theo khía cạnh thứ tư, cũng như kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng để thực hành khía cạnh thứ mười lăm và các khía cạnh khác của sáng chế được mô tả trong phần: *"Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế"*.

Kháng thể theo sáng chế, như kháng thể theo khía cạnh thứ tư, tốt hơn nếu được bào chế dưới dạng chế phẩm dược dụng như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và cụ thể

như được mô tả ở đây, như chế phẩm khô để hòa tan hoặc chế phẩm lỏng, ví dụ, như được mô tả trong khía cạnh thứ hai hoặc thứ ba.

Theo khía cạnh thứ mười lăm, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị chứa kháng thể, mảnh liên kết kháng nguyên của nó hoặc dược phẩm theo sáng chế. Các phương án thích hợp của kháng thể, dược phẩm hoặc chế phẩm dùng để thực hành khía cạnh thứ năm theo sáng chế có thể thu được từ các phần tương ứng trong sáng chế, như từ khía cạnh thứ nhất đến khía cạnh thứ tư hoặc từ phần "*Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế*".

Theo phương án được ưu tiên, dạng liều đơn vị chứa khoảng từ 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, at khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350 mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg, hoặc khoảng 500 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

Theo phương án được ưu tiên khác, dạng liều đơn vị chứa kháng thể hoặc mảnh của nó dưới dạng chế phẩm khô để hòa tan trong vật chứa được hàn kín như lọ, ống hoặc túi.

Theo phương án được ưu tiên khác, dạng liều đơn vị chứa kháng thể hoặc mảnh của nó dưới dạng chế phẩm lỏng trong vật chứa được hàn kín như lọ, túi, xylanh đã điền đầy, hộp tự tiêm đã điền đầy hoặc hộp dùng cho xy lanh hoặc thiết bị phân phối sử dụng nhiều lần.

Theo phương án được ưu tiên khác, lượng hoạt chất được thể hiện trên vật chứa được hàn kín.

Như được sử dụng trong các khía cạnh và các phương án khác nhau của sáng chế và cụ thể là của khía cạnh thứ mười lăm, thuật ngữ "dạng liều đơn vị" chỉ các đơn vị tách rời về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn vị cho đối tượng là người và động vật, mỗi đơn vị chứa một lượng hoạt chất xác định (ví dụ, khoảng 40mg hoặc khoảng từ 50mg đến 500mg kháng thể PCSK5và/hoặc ví dụ, từ 0,05mg đến 100 mg chất ức chế HMG-CoA reductaza) được tính toán để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn kết hợp với chất pha loãng, chất mang hoặc chất dẫn cần thiết. Đặc tính kỹ thuật của dạng liều đơn vị theo sáng chế bị điều chỉnh bởi và trực tiếp phụ thuộc vào (a) đặc trưng của hoạt chất và hiệu quả điều trị cụ thể đạt được, và (b) hạn chế đã biết trong lĩnh vực trộn hoạt chất này để dùng trong điều trị cho động vật hoặc người, như được mô tả trong bản mô tả, và chúng là các đặc tính của sáng chế. Ví dụ về dạng liều đơn vị thích hợp theo sáng chế là lọ nhỏ,

viên nén, viên nang, viêm ngậm dẹt và tròn, viên đạn, bột thuốc đóng gói, viên nhện, túi, ống tiêm, nhiều dạng liều tách biệt của dạng liều bất kỳ nêu trên, và các dạng khác như được mô tả ở đây hoặc thường được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa kháng thể này có thể được chứa trong vật phẩm theo sáng chế, tùy ý cùng với một hoặc nhiều dạng liều đơn vị của chất ức chế HMG-CoA reductaza (ví dụ, vỉ bấm chứa các viên nén chứa chất ức chế HMG-CoA reductaza làm hoạt chất).

Thuật ngữ "hoạt chất" chỉ nguyên liệu bất kỳ có hoạt tính điều trị, như một hoặc nhiều thành phần có hoạt tính. Các thành phần có hoạt tính này được dùng làm chất điều trị có thể dễ dàng bào chế được ở dạng liều đơn vị bằng cách dùng chính các nguyên liệu có tính dược lý đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và có thể điều chế được bằng quy trình đã biết. Các thành phần có hoạt tính được ưu tiên theo sáng chế là kháng thể hoặc mảnh của nó hoặc chất ức chế HMG-CoA reductaza như statin.

Theo phương án được ưu tiên, dạng liều đơn vị chứa từ 40 đến 500 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế. Theo phương án được ưu tiên khác, dạng liều đơn vị chứa khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, bằng khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350 mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg, hoặc khoảng 500 mg và tốt hơn nữa nếu khoảng 150 mg, khoảng 200 mg hoặc khoảng 300 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Các liều được ưu tiên và chế độ liều là như được mô tả ở phần bất kỳ trong đơn, như trong khía cạnh thứ nhất, thứ hai hoặc thứ 15 đến mười chín.

Theo khía cạnh được ưu tiên khác, dạng liều đơn vị chứa kháng thể, mảnh liên kết kháng nguyên của nó hoặc dược phẩm dưới dạng chế phẩm khô để hòa tan như bột đông khô, bột khô lạnh hoặc bột sấy phun hoặc dịch cô không chứa nước. Dạng liều đơn vị chứa kháng thể hoặc mảnh của nó dưới dạng chế phẩm khô để hòa tan trong vật chứa được hàn kín như lọ, ống hoặc túi.

Theo phương án được ưu tiên khác, dạng liều đơn vị chứa kháng thể, mảnh liên kết kháng nguyên của nó hoặc dược phẩm dưới dạng chế phẩm lỏng, ví dụ, dung dịch để tiêm hoặc truyền. Theo phương án được ưu tiên khác chế phẩm lỏng dạng liều đơn vị chứa kháng thể hoặc mảnh của nó dưới dạng chế phẩm lỏng trong vật chứa được hàn kín như lọ, túi, xylanh đã điền đầy, hộp tự tiêm đã điền đầy hoặc hộp dùng cho xy lanh hoặc thiết bị phân phối sử dụng nhiều lần.

Theo một phương án được ưu tiên khác, lượng thành phần có hoạt tính (ví dụ, kháng thể) được chứa trong vật chứa đã làm kín chứa dạng liều đơn vị.

Phần ví dụ bào chế sau được dùng để minh họa việc bào chế dạng liều đơn vị theo sáng chế, và không được dùng làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Một số dạng liều có thể bào chế được nằm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, liều đơn vị/lọ nhỏ có thể bao gồm 0,5 ml, 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 15 ml, hoặc 20 ml kháng thể PCSK5 hoặc mảnh của nó với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 500 mg hoặc từ 50mg đến 500 mg kháng thể PCSK5. Nếu cần, các chế phẩm này có thể được điều chỉnh đến nồng độ mong muốn bằng cách bổ sung chất pha loãng vô trùng vào mỗi lọ.

Theo một phương án, các thành phần của dược phẩm theo sáng chế được cung cấp riêng biệt hoặc trộn với nhau trong dạng liều đơn vị, ví dụ, dưới dạng chế phẩm khô để hòa tan hoặc chế phẩm lỏng. Việc bào chế chế phẩm dược dụng chứa hai phân tử protein sinh học như kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó hoặc các hợp chất phân tử nhỏ như statin là đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, xem phần "*các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế*" hoặc khía cạnh thứ hai hoặc thứ ba của sáng chế cho một số chế phẩm thích hợp chứa kháng thể và cho chất ức chế HMG-CoA reductaza phân tử nhỏ như statin, xem, ví dụ, "Statins therapy: a review on conventional and novel formulation approaches", r.Tiwari and K. Pathak, Journal of Pharmacy and Pharmacology 2011, p. 983-998. Theo phương án được ưu tiên, thành phần có hoạt tính, hoạt chất hoặc dược phẩm theo sáng chế là chế phẩm khô để hòa tan trong chất lỏng, như bột đã đông khô, bột đã làm khô lạnh hoặc dịch cô không chứa nước, tốt hơn nếu được chứa trong vật chứa đã làm kín như lọ nhỏ, ống tiêm hoặc túi, và tốt hơn nếu thể hiên lượng hoạt chất. Khi dược phẩm được dùng bằng cách truyền, nó có thể được phân tán bằng một chai truyền chứa nước hoặc nước muối sinh lý vô trùng dùng trong ngành dược. Khi dược phẩm được dùng bằng cách tiêm, ống tiêm chứa nước vô trùng để tiêm hoặc nước muối có thể được cung cấp sao cho các thành phần có thể được trộn trước khi dùng.

Chế phẩm theo sáng chế bao gồm các dược phẩm chứa dược chất dạng khối hữu ích trong sản xuất dược phẩm (ví dụ, các chế phẩm thích hợp để dùng cho đối tượng hoặc bệnh nhân) có thể được dùng để bào chế dạng liều đơn vị. Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm theo sáng chế là dược phẩm. Các chế phẩm này chứa một lượng hữu hiệu để phòng ngừa hoặc điều trị (ví dụ, kháng thể theo sáng chế hoặc chất dùng để phòng ngừa

hoặc điều trị bệnh), và chất mang dược dụng. Tốt hơn, nếu dược phẩm được bào chế thích hợp với đường dùng cho đối tượng.

Theo một phương án cụ thể, thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa được chấp thuận bởi cơ quan điều hành của của Bang hoặc chính phủ liên bang hoặc được liệt kê trong Dược điển Mỹ (Dược điển Mỹ - 33/National Formulary-28 Reissue, được United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville Md., công bố 4/2010) hoặc dược điển khác thường được biết đến để dùng cho động vật và cụ thể hơn là người.

Thuật ngữ "chất mang" chỉ chất pha loãng, chất điều chỉnh {ví dụ, chất điều chỉnh Freund (hoàn chỉnh và không hoàn chỉnh)), tá dược, hoặc chất dẫn được dùng cùng với chất điều trị. Các chất mang dược dụng này có thể là các chất lỏng vô trùng như nước và dầu, bao gồm các chất mang có nguồn gốc từ dầu mỏ, động vật, thực vật, hoặc tổng hợp như dầu lạc, dầu đậu nành, dầu khoáng, dầu vừng và các loại tương tự. Nước là chất mang được ưu tiên khi dược phẩm được dùng trong tĩnh mạch. Các dung dịch nước muối và dung dịch dextroza và glyxerol chứa nước cũng có thể được dùng làm các chất mang lỏng, cụ thể là cho dung dịch để tiêm. Các tá dược thích hợp bao gồm tinh bột, glucoza, lactoza, sucroza, gelatin, ngũ cốc nảy mầm, gạo, bột mỳ, phấn, silicagel, magie carbonat, magie stearat, natri stearat, glyxerol monostearat, hoạt thạch, natri clorua, sữa gầy đã sấy khô, glyxerol, propylen, glycol, nước, etanol và các tá dược khác tương tự. Để sử dụng các tá dược khác và việc sử dụng chúng, xem tài liệu “Handbook of _ Pharmaceutical Excipients”, xuất bản lần thứ mười lăm, R.C.Rowe, P.J. Seskey and S.C. Owen, Pharmaceutical Press, London, Chicago. Chế phẩm, nếu muốn, cũng có thể chứa một lượng nhỏ chất làm ẩm hoặc chất nhũ hóa, hoặc chất đệm độ pH. Các chế phẩm này có thể ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ hóa, viên nén, viên tròn, viên nang, bột, chế phẩm giải phóng kéo dài, và các loại tương tự. Chế phẩm dùng qua đường miệng có thể chứa các chất mang tiêu chuẩn loại dùng trong dược phẩm như manitol, lactoza, tinh bột, magie stearat, natri sacarin, xenluloza, magie carbonat, v.v.. Ví dụ về các chất mang dược dụng thích hợp được mô tả trong tài liệu: "Remington's Pharmaceutical Sciences" của E. W. Martin. Các chế phẩm này sẽ chứa lượng có hiệu quả phòng ngừa hoặc điều trị của kháng thể, tốt hơn nếu ở dạng đã tinh chế, cùng với lượng chất mang thích hợp sao cho tạo ra dạng dùng phù hợp với bệnh nhân. Chế phẩm này nên thích hợp với cách dùng.

Thông thường, các thành phần có hoạt tính của chế phẩm theo sáng chế được cung cấp riêng hoặc trộn với nhau ở dạng liều đơn vị, như bột đã đông khô, bột đã làm khô

lạnh hoặc dịch cô không chứa nước, tốt hơn nếu được chứa trong vật chứa đã làm kín như lọ nhỏ, ống tiêm hoặc túi nêu rõ lượng hoạt chất. Các thành phần của dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được cung cấp dưới dạng chế phẩm lỏng đã trộn (nghĩa là, dung dịch để tiêm hoặc truyền) trong vật chứa đã làm kín như ống tiêm, túi, xylanh đã điền đầy hoặc thiết bị tự tiêm, hoặc hộp dùng cho xylanh sử dụng nhiều lần hoặc thiết bị phân phối (ví dụ, bút tiêm hoặc thiết bị tự tiêm). Khi chế phẩm này được dùng bằng cách truyền thì nó có thể được phân tán bằng chai truyền chứa nước hoặc nước muốn vô trùng dùng trong ngành dược. Khi chế phẩm này được dùng bằng cách tiêm, ống tiêm chứa nước vô trùng để tiêm hoặc nước muối có thể được cung cấp sao cho các thành phần này có thể được trộn với nhau trước khi dùng. Chế phẩm này cũng có thể chứa hai thành phần có hoạt tính hoặc nhiều hơn mà từng thành phần được bào chế theo các cách khác nhau hoặc theo cùng cách, ví dụ, hỗn hợp của kháng thể theo sáng chế cùng với chất ức chế HMG-CoA reductaza hoặc sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm được bao gói trong vật chứa đã làm kín như ống tiêm hoặc túi nêu rõ lượng kháng thể. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa kháng thể được cung cấp dưới dạng bột khô đã đông khô và vô trùng, bột đã làm khô lạnh hoặc dịch cô không chứa nước trong vật chứa đã làm kín và có thể tái hoàn nguyên, ví dụ, với nước hoặc nước muối đến nồng độ thích hợp để dùng cho đối tượng. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa kháng thể được cung cấp dưới dạng bột khô đã đông khô và vô trùng trong vật chứa đã làm kín ở liều đơn vị ít nhất bằng 40 mg, ít nhất bằng 50 mg, tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 75 mg, ít nhất bằng 100 mg, ít nhất bằng 150 mg, ít nhất bằng 200 mg, ít nhất bằng 250 mg, ít nhất bằng 300 mg, ít nhất bằng 350 mg, ít nhất bằng 400 mg, ít nhất bằng 450 mg, hoặc ít nhất bằng 500 mg, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Chế phẩm đông khô theo sáng chế chứa kháng thể nên được bảo quản ở nhiệt độ từ 2 đến 8°C trong vật chứa ban đầu và kháng thể nên được dùng trong 12 giờ, tốt hơn nếu trong 6 giờ, trong 5 giờ, trong 3 giờ, hoặc trong 1 giờ sau khi được tái hoàn nguyên. Chế phẩm theo sáng chế chứa kháng thể có thể được bào chế dưới dạng trung hòa hoặc dạng muối. Các muối dược dụng bao gồm các muối được tạo ra từ các anion như các muối thu được từ axit clohydric, axit phosphoric, axit axetic, axit oxalic, axit tartric, v.v.., và các muối được tạo ra từ các cation như các cation thu được từ natri, kali, amoni, canxi, sắt III hydroxit, isopropylamin, trietylamin, 2-etylamino etanol, histidin, procain, v.v..

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất vật phẩm bao gồm dược phẩm theo sáng chế, chế phẩm lỏng theo sáng chế hoặc chế phẩm khô theo sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế hoặc một hoặc nhiều dạng liều đơn vị theo sáng chế và vật chứa hoặc bao gói.

Theo phương án được ưu tiên, vật phẩm bao gồm đủ dạng liều đơn vị của kháng thể dùng trong thời gian 2 tuần (14 ngày), 4 tuần (28 ngày) hoặc một tháng, với chế độ dùng E2W, E4W hoặc một tháng một lần.

Vật phẩm có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị mà chứa cả hai, kháng thể và chất ức chế HMG CoA, ví dụ, dạng liều đơn vị chứa chế phẩm lỏng để tiêm hoặc truyền chứa cả hai thành phần có hoạt tính này. Vật phẩm cũng có thể chứa kháng thể (hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó) và chất ức chế HMG-CoA reductaza trong hai hoặc nhiều dạng liều đơn vị tách biệt.

Theo một phương án, vật phẩm bao gồm một hoặc nhiều dạng liều đơn vị tách biệt và chất ức chế HMG-CoA reductaza theo sáng chế.

Theo phương án được ưu tiên, mỗi dạng liều đơn vị của chất ức chế HMG-CoA reductaza chứa khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg chất ức chế HMG-CoA reductaza.

Theo phương án được ưu tiên khác chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin, tốt hơn nếu được chọn từ nhóm bao gồm: cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin hoặc pravastatin và tốt hơn là atorvastatin.

Theo phương án được ưu tiên khác, chất ức chế HMG-CoA reductaza, ví dụ, statin, ở liều hữu hiệu để dùng 1 ngày một lần.

Theo phương án được ưu tiên khác, dạng liều đơn vị chất ức chế HMG-CoA reductaza chứa khoảng từ 0,5 đến 100 mg, từ khoảng 5 đến 90 mg, khoảng 10, 20, 40 hoặc 80 mg chất ức chế HMG-CoA reductaza.

Theo phương án được ưu tiên khác, vật phẩm bao gồm đủ dạng liều đơn vị chứa chất ức chế HMG-CoA reductaza cho chế độ dùng hàng ngày.

Theo phương án được ưu tiên khác, dạng liều đơn vị chứa kháng thể là túi, xylanh đã điền đầy, thiết bị tự tiêm đã điền đầy hoặc hộp cho xylanh hoặc thiết bị phân phối sử dụng nhiều lần, đặc biệt là chứa 1 ml hoặc 2 ml dung dịch để tiêm.

Theo phương án khác, vật phẩm bao gồm một hoặc nhiều thành phần sau:

a. Một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa kháng thể theo sáng chế

b. Một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa chất ức chế HMG-CoA reductaza theo sáng chế;

c. Hướng dẫn sử dụng;

d. Thiết bị để dùng kháng thể như xylanh.

Theo phương án được ưu tiên khác, vật phẩm chứa đủ dạng liều đơn vị chứa kháng thể và tốt hơn nếu cũng chứa chất ức chế HMG-CoA reductaza…

(a) để dùng một lần kháng thể và chất ức chế HMG-CoA reductaza, ví dụ, chứa ống tiêm, túi, lọ nhỏ, hộp hoặc xylanh đã điền đầy chứa khoảng 50mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350 mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 500 mg kháng thể và tốt hơn là khoảng 150 mg kháng thể, khoảng 200 mg kháng thể hoặc khoảng 300 mg kháng thể, cùng với viên nén hoặc viên nang, ví dụ, để dùng qua đường miệng hoặc uống chứa chất ức chế HMG, CoA, ví dụ, chứa khoảng 10mg, khoảng 20 mg, khoảng 40 mg hoặc khoảng 80 mg chất ức chế HMG CoA như atorvastatin.

(b) trong 2 tuần (nghĩa là,14-ngày) điều trị bằng kháng thể và chất ức chế HMG-CoA reductaza, ví dụ, chứa ống tiêm, túi, lọ nhỏ, hộp hoặc xylanh đã điền đầy chứa khoảng 50mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350 mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 500 mg kháng thể và tốt hơn nếu khoảng 150 mg kháng thể, khoảng 200 mg kháng thể hoặc khoảng 300 mg kháng thể; cùng với đủ đơn vị chứa chất ức chế HMG-CoA reductaza (ví dụ, viên nén hoặc viên nang, ví dụ, để dùng qua đường miệng hoặc uống) để điều trị trong 14 ngày, ví dụ, 14 đơn vị cho chế độ dùng một ngày một lần chất ức chế HMG-CoA reductaza hoặc 28 đơn vị cho chế độ dùng một ngày hai lần, v.v.., trong đó các đơn vị dùng trong một ngày chứa chất ức chế HMG CoA tốt hơn nếu chứa khoảng 10mg, khoảng 20 mg, khoảng 40 mg hoặc khoảng 80 mgchất ức chế HMG CoA như atorvastatin. Trong trường hợp này, kháng thể là để dùng với liều lớn hơn 200 mg, hai dạng liều đơn vị chứa

kháng thể cùng nhau chứa tổng liều có thể được ưu tiên (ví dụ, hai xylanh đã điền đầy chứa khoảng 150 mg kháng thể trong 1 ml mỗi chế phẩm lỏng để dùng cả ngày (ví dụ, tiêm dưới da) khoảng 300 mg kháng thể trong hai lần) có thể được ưu tiên (hoặc hai đơn vị với khoảng 100 mg mỗi đơn vị để tổng lượng dùng vào khoảng 200 mg kháng thể, hai đơn vị với khoảng 175 mg để tổng lượng dùng khoảng 350 kháng thể, v.v..).

(c) trong 4 tuần (ví dụ, 28-ngày) điều trị bằng kháng thể và chất ức chế HMG-CoA reductaza, ví dụ,

1. cho chế độ dùng E2W kháng thể, với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 200 mg kháng thể trong 2 tuần: bao gồm hai dạng liều đơn vị (ví dụ, như được minh họa ở trên) với mỗi liều khoảng 50 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cùng với 28 dạng liều đơn vị chất ức chế HMG-CoA reductaza (như được minh họa ở trên) đối với chế độ dùng hàng ngày 1 ngày một lần hoặc cùng với 56 dạng liều đơn vị chất ức chế HMG-CoA reductaza cho chế độ dùng hằng ngày, hai lần một ngày, tốt hơn là 28 dạng liều đơn vị (ví dụ, viên nang hoặc viên nén) chứa khoảng 10 mg, khoảng 20 mg, khoảng 40 mg hoặc khoảng 80 mg atorvastatin;
2. đối với chế độ dùng E4W kháng thể hoặc mảnh của nó với việc dùng khoảng 200 mg trong 4 tuần (28 ngày): ví dụ, bao gòm một dạng liều đơn vị của kháng thể chứa khoảng 200 mg kháng thể (ví dụ, như được minh họa ở trên) cùng với 28 hoặc 56, và tốt hơn là 28 dạng liều đơn vị của chất ức chế HMG-CoA reductaza (ví dụ, như được minh họa ở trên);
3. đối với chế độ dùng E4W kháng thể với nhiều hơn 200 mg trong 4 tuần (28 ngày): bao gồm hai dạng liều đơn vị mà cùng nhau tạo ra tổng liều kháng thể (ví dụ, hai xylanh đã điền đầy, mỗi xylanh chứa 1 ml chế phẩm lỏng của kháng thể với 150 mg kháng thể mỗi xylanh) hoặc bao gồm một dạng liều đơn

vị chứa tổng lượng kháng thể được dùng (ví dụ, lọ nhỏ chứa khoảng 300 mg kháng thể để hòa tan hoặc lọ nhỏ, hộp hoặc xylanh đã điền đầy chứa khoảng 300 mg kháng thể trong chế phẩm lỏng (nghĩa là, khoảng 2 ml chế phẩm lỏng, trong đó 1 ml chế phẩm lỏng chứa khoảng 150 mg kháng thể); cùng với 28 hoặc 56, và tốt hơn là 28 dạng liều đơn vị của chất ức chế HMG-CoA reductaza (ví dụ, như được minh họa ở trên)

(d) đối với chế độ điều trị trong một tháng bằng kháng thể và chất ức chế HMG-CoA reductaza: bao gồm cùng số lượng dạng liều đơn vị của kháng thể như được minh họa ở trên (c) để dùng một lần hoặc hai lần trong một tháng, ví dụ, cứ ngày đầu tiên của tháng hoặc cứ ngày thứ hai đầu tiên, v.v.. của tháng đối với dùng một tháng một lần, hoặc ví dụ, cứ ngày đầu tiên và ngày thứ 14 và ngày thứ mười lăn của đối với chế độ dùng hai lần một tháng; ngoài ra, vật phẩm bao gồm 31 dạng liều đơn vị of chất ức chế HMG-CoA reductaza, tốt hơn là ở dạng viên nén hoặc viên nang được sắp xếp vào vỉ bấm chứa số lượng liên tiếp từ 1 đến 31 cho các ngày trong tháng (trong đó, các viên nén hoặc viên nang thừa dành cho ngày thừa là để bị loại bỏ).

Theo phương án được ưu tiên khác vật phẩm bao gồm: (a) vật liệu bao gói; (b) kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9; và (c) nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng chứa trong vật liệu bao gói chỉ định bệnh nhân được điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có thể được điều trị cho bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch.

Theo phương án được ưu tiên khác vật phẩm bao gồm: (a) vật liệu bao gói; (b) kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9; và (c) nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng bên trong vật liệu bao gói chỉ định bệnh nhân được điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cùng với dùng chất ức chế HMG Co A như statin.

Theo phương án được ưu tiên khác vật phẩm bao gồm: (a) vật liệu bao gói; (b) kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9; và (c) nhãn

hoặc tờ hướng dẫn sử dụng thể hiện rằng bệnh nhân được điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cùng với chất ức chế HMG Co A như statin bị cấm dùng cho bệnh nhân thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng sau: (i) đối tượng hút thuốc; (ii) đối tượng có tuổi bằng 70 hoặc già hơn; (iii) đối tượng mắc bệnh cao huyết áp; (iv) phụ nữ đang mang thai; (v) phụ nữ đang có ý định mang thai; (vi) phụ nữ đang cho con bú; (vii) đối tượng đang hoặc đã mắc bệnh ảnh hưởng đến gan; (viii) đối tượng có thử nghiệm máu bất thường chưa giải thích được đối với chức năng gan; (ix) đối tượng uống quá nhiều rượu; (x) đối tượng có vấn đề về thận; (xi) đối tượng mắc bệnh suy giảm tuyến giáp; (xii) đối tượng có rối loạn cơ; (xiii) đối tượng có các vấn đề về cơ đã gặp trước đó trong khi điều trị bằng thuốc làm giảm mức lipit; (xiv) đối tượng có vấn đề nghiêm trọng về đường thở; (xv) đối tượng dùng một hoặc nhiều thuốc sau: thuốc làm thay đổi cách hệ miễn dịch làm việc (ví dụ, xyclosporin hoặc kháng histamin), kháng sinh hoặc thuộc diệt nấm (ví dụ, erythromyxin, clarithromyxin, ketoconazol, itraconazol, rifampixin, axit fusidic), các thuốc điều hòa mức lipit (ví dụ, gemfibrozil, colestipol), các thuốc chẹn kênh canxi (ví dụ, verapamil, diltiazem), các thuốc điều hòa nhịp tim (digoxin, amiodaron), các chất ức chế proteaza được sử dụng trong điều trị HIV (ví dụ, nelfinavir), warfarin, các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, các chất chống axit hoặc St. John's Wort; hoặc (xvi) đối tượng uống nhiều hơn 0,1L nước ép nho một ngày hoặc ăn nhiều hơn một nửa quả chùm nho một ngày; (xvii) đối tượng có BMI lớn hơn 40; (xviii) đối tượng có BMI nhỏ hơn 18; (xix) đối tượng mắc bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc 2; (xx) đối tượng dương tính với viêm gan B hoặc viêm gan C; (xxi) đối tượng có tính nhạy đã biết với liệu pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng; (xxii) đối tượng có nồng độ bạch cầu trung tính nhỏ hơn 1500/mm^3; (xxiii) đối tượng có nồng độ tiểu cầu nhỏ hơn 100000/mm^3; (xxiv) nam giới có mức creatin huyết thanh lớn hơn 1,5 x ULN (giới hạn trên của mức bình thường); (xxv) nữ giới có mức creatin huyết thanh lớn hơn 1,4 x ULN (giới hạn trên của mức bình thường); (xxvi) đối tượng có mức alanin transaminaza (ALT) hoặc aspartat transaminaza (AST) lớn hơn 2 x ULN; hoặc (xxvii) đối tượng có mức CPK lớn hơn 3 x ULN.

Trong các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ sáu, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên là kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên như được mô tả dưới đây trong phần *"Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế"*.

Nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng theo các phương án và khía cạnh khác nhau của sáng chế, cụ thể là liên quan đến vật phẩm khác nhau theo sáng chế, có thể là loại vật mang dữ liệu bất kỳ thích hợp để sắp xếp được trong (tách rời hoặc gắn vào thành phần khác của vật phẩm, ví dụ, vỉ bấm hoặc lọ nhỏ chứa dạng liều đơn vị của kháng thể và/hoặc chất ức chế HMG-CoA reductaza) bao gói hoặc vật chứa hoặc bên ngoài bao gói hoặc vật chứa. Tốt hơn, nếu vật mang dữ liệu (nghĩa là, nhãn hoặc, vỉ mạch, mã vạch hoặc tờ rời hoặc nhãn mang mã vạch v.v..) mang thông tin như

(i) thành phần, công thức, nồng độ và tổng lượng, danh tính của (các) thành phần có hoạt tính chứa bên trong vật phẩm, nghĩa là, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của nó, chất ức chế HMG-CoA reductaza, dược phẩm, dạng liều đơn vị hoặc chế phẩm theo sáng chế

(ii) số lượng và thành phần của dạng liều đơn vị chứa bên trong vật phẩm

(iii) các chỉ định, chống chỉ định của kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên, dược phẩm, dạng liều đơn vị hoặc chế phẩm theo sáng chế

(iv) đối tượng/bệnh nhân hoặc nhóm đối tượng/nhóm bệnh nhân được chỉ định hoặc chống chỉ định điều trị bằng kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên, dược phẩm, dạng liều đơn vị hoặc chế phẩm theo sáng chế

(v) hướng dẫn sử dụng, các chế độ liều và/hoặc các chế độ dùng

(vi) thông tin về chất lượng như thông tin về lô/số lô của kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên, dược phẩm, dạng liều đơn vị hoặc chế phẩm theo sáng chế, nơi sản xuất hoặc đóng gói hoặc thời hạn sử dụng hoặc thời hạn bán,

(vii) thông tin liên quan đến việc bảo quản và sử dụng chính xác vật phẩm, thiết bị dùng, hoặc kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên, dược phẩm, dạng liều đơn vị hoặc chế phẩm theo sáng chế,

(iv) thông tin liên quan đến thành phần (các) đệm, (các) chất pha loãng, (các) chất thử, các tá dược, chất mang, chế phẩm của kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên, dược phẩm, dạng liều đơn vị hoặc chế phẩm theo sáng chế,

(vi) cảnh báo liên quan đến các hậu quả không mong muốn khi sử dụng liều hoặc chế độ dùng không thích hợp và/hoặc việc sử dụng trong các chống chỉ định đối với các nhóm bệnh nhân.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ sáu, nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng chứa viện dẫn đến phương pháp điều trị hoặc cách dùng trong y tế theo khía cạnh thứ bảy, từ thứ mười một đến thứ mười ba, thứ mười tám hoặc mười chín và các phương án của khía cạnh thứ nhất hoặc khía cạnh thứ hai như được mô tả dưới đây.

Theo phương án được ưu tiên khác, vật phẩm bao gồm (a) vật liệu bao gói; (b) kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9; và (c) nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng bên trong vật liệu bao gói thể hiện rằng bệnh nhân được điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có thể điều trị được đối với bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch và còn thể hiện rằng đối tượng thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng như được nêu trong khía cạnh thứ mười tám có thể điều trị được.

Theo phương án được ưu tiên khác, vật phẩm bao gồm: (a) vật liệu bao gói; (b) kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9; và (c) nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng nằm bên trong vật liệu bao gói thể hiện rằng bệnh nhân được điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có thể điều trị được đối với bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch và còn thể hiện rằng bệnh nhân được điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bị chống chỉ định đối với bệnh nhân thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng như được nêu trong khía cạnh thứ mười chín.

Trong các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ chín, nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng chứa viện dẫn đến phương pháp điều trị cách sử dụng trong y tế và phương pháp sử dụng như được mô tả ở đây, ví dụ, theo khía cạnh thứ bảy, thứ mười một đến thứ mười ba, thứ tám hoặc thứ chín và các phương án của chúng được mô tả ở đây.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề xuất dược phẩm, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động.

Theo phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ bảy, bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm: tổng mức cholesterol tăng, mức LDL-C tăng, tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, và vữa xơ động mạch, cụ thể là bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát, bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình, hoặc tăng cholesterol huyết không kiểm soát được bằng statin.

Theo phương án được ưu tiên khác, chế phẩm, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng E2W, E4W hoặc một tháng một lần.

Theo phương án được ưu tiên khác, chất ức chế HMG-CoA reductaza được cùng dùng với dược phẩm, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, tốt hơn nếu chất ức chế HMG-CoA reductaza theo một trong số các khía cạnh khác nhau của sáng chế, như theo khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai.

Theo phương án được ưu tiên, khác chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng 1 ngày một lần và tốt hơn là hằng ngày.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động,

trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là để dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500mg,

trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó còn để dùng kết hợp với chất ức chế HMG-CoA reductaza liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ bảy và các khía cạnh khác của sáng chế, bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động được làm giảm, cải thiện, ức chế hoặc ngăn ngừa bằng chất đối kháng PCSK9.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ bảy và các khía cạnh khác của sáng chế, bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm: mức LDL-C tăng, tăng cholesterol huyết, cụ thể là tăng cholesterol huyết không kiểm soát được bằng statin, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch, cụ thể là tăng cholesterol huyết nguyên phát như bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát có tiền sử gia đình hoặc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát không có tiền sử gia đình.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ bảy và các khía cạnh khác của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là để dùng cho đối tượng

được chỉ định tách LDL huyết tương khỏi máu, đối tượng mắc bệnh PCSK9 hoạt hóa các đột biến, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị lai, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát không kiểm soát được bằng statin, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh tặng cholesterol huyết, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết, đối tượng mắc bệnh tăng lipit huyết, đối tượng mắc bệnh rối loạn lipit huyết, đối tượng mắc bệnh vữa xơ động mạch hoặc đối tượng mắc bệnh tim mạch. Tốt nhất, nếu đối tượng là người.

Trong một số phương án của khía cạnh thứ bảy và các khía cạnh khác theo sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng kết hợp với chất ức chế HMG-CoA reductaza, được dùng ba lần một ngày, hai lần một ngày, hoặc 1 ngày một lần. Theo một số phương án của khía cạnh thứ hai và các khía cạnh khác theo sáng chế, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng hằng ngày, dùng 2 ngày một lần, dùng 3 ngày một lần, dùng 4 ngày một lần, dùng 5 ngày một lần, hoặc dùng 6 ngày một lần. Theo một số phương án của khía cạnh thứ hai và các khía cạnh khác theo sáng chế, chất ức chế HMG-CoA reductaza là để dùng hàng tuần, dùng 2 tuần một lần, dùng 1 tuần một lần hoặc dùng 4 tuần một lần. Theo một số phương án của khía cạnh thứ hai và các khía cạnh khác theo sáng chế, chất ức chế HMG-CoA reductaza là để dùng vào buổi sáng, chiều hoặc tối. Theo các phương án được ưu tiên, chất ức chế HMG-CoA reductaza là để dùng 1 ngày một lần, tốt hơn là vào buổi tối.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ bảy và các khía cạnh khác theo sáng chế, chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin. Tốt hơn nữa, nếu statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin.

Theo các phương án được ưu tiên hơn của thứ bảy và các khía cạnh khác theo sáng chế, statin là

- cerivastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 2 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 0,2 mg, 0,4 mg, hoặc 0,8 mg;
- atorvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- simvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;

- pitavastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, hoặc 20 mg;
- rosuvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 5 mg, 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg;
- fluvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- lovastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg; hoặc
- pravastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg.

Trong các phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ bảy và các khía cạnh khác theo sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là để dùng cho đối tượng 1 tuần nghỉ 1 tuần, dùng 4 tuần một lần hoặc một tháng một lần. Việc dùng 4 tuần một lần hoặc dùng một tháng một lần được ưu tiên hơn do sự tuân trị của bệnh nhân tốt hơn. Việc dùng 2 tuần một lần được ưu tiên hơn do sự thay đổi mức cholesterol trong máu rất thấp. Chế độ thời gian khác thích hợp để dùng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm không giới hạn về việc dùng 1 ngày một lần, dùng 2 ngày một lần, dùng 3 ngày một lần, dùng 4 ngày một lần, dùng 5 ngày một lần, dùng 6 ngày một lần, dùng hằng tuần, dùng 1 tuần một lần, dùng 5 tuần một lần, dùng 6 tuần một lần, dùng 8 tuần một lần, dùng 10 tuần một lần, và dùng 12 tuần một lần.

Theo khía cạnh được ưu tiên khác của khía cạnh thứ bảy và các khía cạnh khác theo sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là để dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 40 mg đến 500 mg hoặc từ khoảng 50mg đến 500 mg hoặc từ khoảng 50mg đến 400mg hoặc từ khoảng 50 mg đến 300 mg, hoặc từ khoảng 100mg đến 300 mg hoặc từ khoảng 100 mg đến 200 mg. Theo các phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là để dùng với liều lượng khoảng 50mg, khoảng 100mg, khoảng 150mg, khoảng 200mg, khoảng 250 mg, khoảng 300mg, khoảng 350 hoặc khoảng 400 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ bảy, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng 2 tuần một lần (E2W), dùng 4 tuần một lần (E4W) hoặc một tháng một lần.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ bảy và các khía cạnh khác theo sáng chế kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là để dùng với liều lượng (nghĩa là, chế độ liều) nằm trong khoảng từ 50 mg đến 200 mg E2W, tốt hơn nếu khoảng 50 mg E2W, khoảng 100 mg E2W, khoảng 150 mg E2W, khoảng 200 mg E2W, khoảng 250 mg E2W hoặc khoảng 300 mg E2W, với khoảng 50 mg E2W, khoảng 100 mg E2W, khoảng 150 mg E2W, khoảng 200 mg E2W, được ưu tiên hơn. Theo phương án đặc biệt có lợi của khía cạnh thứ hai và các khía cạnh khác theo sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng (nghĩa là, chế độ liều) E2W từ khoảng 50 mg đến 200mg, từ khoảng 100 mg đến 180 mg, từ khoảng 130 mg đến 170 mg, từ khoảng 140 đến 160 mg hoặc khoảng 90, khoảng 100, khoảng 110, khoảng 120, khoảng 130, khoảng 140, khoảng 145, khoảng 150, khoảng 155, khoảng 160, khoảng 170, khoảng 180, khoảng 190 hoặc khoảng 200 mg E2W, với chế độ liều khoảng 145 mg đến 155 mg E2W và cụ thể, khoảng 150 mg E2W là các phương án được ưu tiên đặc biệt.

Theo các phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ bảy và các khía cạnh khác theo sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 100 mg đến 400 mg dùng 4 tuần một lần (E4W), tốt hơn nếu khoảng 100 mg E4W, khoảng 150 mg E4W, khoảng 200 mg E4W, khoảng 250 mg E4W, khoảng 300 mg E4W, khoảng 350 mg E4W hoặc khoảng 400 mg E4W, with dosage amounts of khoảng 190 đến 310 E4W, khoảng 200 đến 300 mg E4W, khoảng 190 đến 210 E4W, khoảng 195 đến 205 E4W, khoảng 290 đến 310 E4W, khoảng 295 đến 305 E4W, khoảng 200 mg E4W hoặc khoảng 300 mg E4W là các phương án được ưu tiên đặc biệt. Các lượng dùng này được chỉ định để dùng E4W cũng thích hợp để dùng một tháng một lần.

Khía cạnh thứ bảy còn đề cập đến kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là để dùng với liều khoảng 50 đến 500mg.

Kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng để thực hành khía cạnh thứ mười sáu của sáng chế được mô tả trong phần *"Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế"*. Các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ bảy theo sáng chế được mô tả trong khía cạnh thứ tư.

Theo phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ bảy, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là để dùng với liều khoảng 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 hoặc 500 mg và tốt hơn nếu khoảng 150, 200 hoặc 300 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ bảy, bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm: tổng mức cholesterol tăng, mức LDL-C tăng, tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, và vữa xơ động mạch, cụ thể là tăng cholesterol huyết nguyên phát, bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình hoặc tăng cholesterol huyết không kiểm soát được bằng statin.

Theo phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ bảy, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có một hoặc nhiều đặc tính sau:

(i) được dùng để làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng -25% đến -40% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -25% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -30% so với mức trước dùng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó tốt hơn nếu được dùng với liều khoảng 40 đến 60 mg, khoảng 45 đến 55 mg hoặc khoảng 50 mg E2W.

(ii) được dùng để làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng -50% đến -65% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -40% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -45% so với mức trước dùng, trong đó kháng thể hoặc mảnh của nó tốt hơn nếu được dùng với liều khoảng 100 mg E2W.

(iii) được dùng để làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng -60 % đến ít nhất khoảng -75% [ví dụ, ít nhất khoảng -60 %, ít nhất khoảng -65%, ít nhất khoảng -70 hoặc ít nhất khoảng -75%] so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -55% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -60% so với mức trước dùng. trong đó kháng thể hoặc mảnh của nó tốt hơn nếu được dùng với liều khoảng 150 mg E2W.

(iv) được dùng để làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng 40% đến 75% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 28 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -35% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -

40% so với mức trước dùng, trong đó kháng thể hoặc mảnh của nó is tốt hơn nếu được dùng với liều khoảng 200 mg E4W.

(v) được dùng để làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng -50 % đến -75% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 28 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -40% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -45% so với mức trước dùng, trong đó kháng thể hoặc mảnh của nó tốt hơn nếu được dùng với liều khoảng 300 mg E4W.

(vi) được dùng để làm tăng mức HDL cholesterol trong huyết thanh ít nhất bằng 2%, ít nhất bằng 2,5%, ít nhất bằng, 3%, ít nhất bằng 3,5%, ít nhất bằng 4%, ít nhất bằng 4,5%, ít nhất bằng 5% hoặc ít nhất bằng 5,5% so với mức trước dùng.

(vii) được dùng để làm giảm tổng mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất khoảng 25% đến 35% so với mức trước dùng với tác dụnglàm giảm kéo dài ít nhất trong 24 ngày.

(viii) được dùng để làm giảm tổng mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất khoảng 65% đến 80% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài ít nhất trong 24 ngày.

12. Được dùng để làm giảm mức triglyxerit trong huyết thanh ít nhất khoảng 25% đến 40% so với mức trước dùng.

13. Có ít ảnh hưởng hoặc có ảnh hưởng ở mức không phát hiện được đến chức năng gan, như được xác định bằng phép đo ALT và AST, hoặc đến mức troponin.

14. Được dùng để làm tăng một hoặc nhiều thông số: tổng mức cholesterol, mức ApoB, mức C không HDL, tỷ lệ Apo-B/ApoA-1.

Theo phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ bảy, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cùng với chất ức chế HMG-CoA reductaza, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza tốt hơn nếu được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg và tốt hơn nếu là statin, trong đó tốt hơn nếu statin được chọn trong nhóm bao gồm: cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin hoặc pravastatin.

Theo phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ bảy, statin được dùng theo một hoặc nhiều chế độ liều hoặc dùng sau đây:

(i) statin được dùng 1 ngày một lần,

(ii) statin được dùng với liều khoảng từ 0,5 đến 100 mg, khoảng từ 5 đến 90 mg, khoảng 10, 20, 40 hoặc 80 mg và tốt hơn nếu là atorvastatin.

Chế độ liều và dùng khác của kháng thể, mảnh liên kết kháng nguyên của nó hoặc chất ức chế HMG-CoA reductaza được mô tả trong các khía cạnh khác theo sáng chế và tốt hơn là ở khía cạnh thứ mười một.

Theo khía cạnh được ưu tiên khác của khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động,

trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyện của nó là để dùng cho đối tượng thuộc ít nhất một trong số các nhóm đối tượng sau: (i) đối tượng có mức LDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 100 mg/dL, tốt hơn nếu ít nhất bằng 130 mg/dL, tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 160 mg/dL, tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 200 mg/dL; (ii) đối tượng có mức HDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 40 mg/dL; (iii) đối tượng có mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất bằng 200 mg/dL, tốt hơn nếu ít nhất bằng 240 mg/dL; (iv) đối tượng có mức triaxylglyxerol trong huyết thanh ít nhất bằng 150 mg/dL, ví dụ, ít nhất bằng 200 mg/dL hoặc ít nhất bằng 500 mg/dL, trong đó mức triaxylglyxerol này được xác định khi nhịn đói trong ít nhất 8 giờ; (v) đối tượng có độ tuổi ít nhất bằng 35, ví dụ, ít nhất bằng 40 tuổi, ít nhất bằng 45 tuổi, ít nhất bằng 50 tuổi, ít nhất bằng 55 tuổi, ít nhất bằng 60 tuổi, ít nhất bằng 65 tuổi, hoặc ít nhất bằng 75 tuổi; (vi) đối tượng có độ tuổi nhỏ hơn 75, ví dụ, nhỏ hơn 70 tuổi, nhỏ hơn 65 tuổi, nhỏ hơn 60 tuổi, nhỏ hơn 55 tuổi, nhỏ hơn 50 tuổi, nhỏ hơn 45 tuổi, hoặc nhỏ hơn 40 tuổi; (vii) đối tượng có BMI bằng 25 hoặc lớn hơn (ví dụ, 26 hoặc lớn hơn, 27 hoặc lớn hơn, 28 hoặc lớn hơn, 29 hoặc lớn hơn, 30 hoặc lớn hơn, 31 hoặc lớn hơn, 32 hoặc lớn hơn, 33 hoặc lớn hơn, 34 hoặc lớn hơn, 35 hoặc lớn hơn, 36 hoặc lớn hơn, 37 hoặc lớn hơn, 38 hoặc lớn hơn, hoặc 39 hoặc lớn hơn); (viii) đối tượng là nam giới; (ix) đối tượng là nữ giới; (x) đối tượng trong đó việc dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó làm giảm mức LDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 30 mg/dL, tốt hơn nếu ít nhất bằng 40 mg/dL, tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 50 mg/dL, tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 60 mg/dL, tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 70 mg/dL, so với mức trước khi dùng; hoặc (xi) đối tượng trong đó việc dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó làm giảm mức LDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 20%, tốt hơn nếu ít nhất bằng 30%, tốt hơn nữa nếu ít nhất

bằng 40%, tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 50%, tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 60%, so với mức trước khi dùng.

Theo khía cạnh được ưu tiên khác của khía cạnh thứ bảy sáng chế đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động,

trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho nhóm đối tượng không thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng sau: (i) đối tượng hút thuốc; (ii) đối tượng có tuổi bằng 70 hoặc già hơn; (iii) đối tượng mắc bệnh cao huyết áp; (iv) phụ nữ đang mang thai; (v) phụ nữ đang có ý định mang thai; (vi) phụ nữ đang cho con bú; (vii) đối tượng đang hoặc đã mắc bệnh ảnh hưởng đến gan; (viii) đối tượng có thử nghiệm máu bất thường chưa giải thích được đối với chức năng gan; (ix) đối tượng uống quá nhiều rượu; (x) đối tượng có vấn đề về thận; (xi) đối tượng mắc bệnh suy giảm tuyến giáp; (xii) đối tượng có rối loạn cơ; (xiii) đối tượng có các vấn đề về cơ đã gặp trước đó trong khi điều trị bằng thuốc làm giảm mức lipit; (xiv) đối tượng có vấn đề nghiêm trọng về đường thở; (xv) đối tượng dùng một hoặc nhiều thuốc sau: thuốc làm thay đổi cách hệ miễn dịch làm việc (ví dụ, xiclosporin hoặc kháng histamin), kháng sinh hoặc thuộc diệt nấm (ví dụ, erythromyxin, clarithromyxin, ketoconazol, itraconazol, rifampixin, axit fusidic), các thuốc điều hòa mức lipit (ví dụ, gemfibrozil, colestipol), các thuốc chẹn kênh canxi (ví dụ, verapamil, diltiazem), các thuốc điều hòa nhịp tim (digoxin, amiodaron), các chất ức chế proteaza được sử dụng trong điều trị HIV (ví dụ, nelfinavir), warfarin, các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, các chất chống axit hoặc St. John's Wort; hoặc (xvi) đối tượng uống nhiều hơn 0,1L nước ép nho một ngày hoặc ăn ít hơn một nửa chùm nho ngày; (xvii) đối tượng có BMI lớn hơn 40; (xviii) đối tượng có BMI nhỏ hơn 18; (xix) đối tượng mắc bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc 2; (xx) đối tượng dương tính với viêm gan B hoặc viêm gan C; (xxi) đối tượng có tính nhạy đã biết với liệu pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng; (xxii) đối tượng có nồng độ bạch cầu trung tính nhỏ hơn 1500/mm^3; (xxiii) đối tượng có nồng độ tiểu cầu nhỏ hơn 100000/mm^3; (xxiv) nam giới có mức creatin huyết thanh lớn hơn 1,5 x ULN (giới hạn trên của mức bình thường); (xxv) nữ giới có mức creatin huyết thanh lớn hơn 1,4 x ULN (giới hạn trên của mức bình thường); (xxvi) đối tượng có mức alanin transaminaza (ALT) hoặc aspartat transaminaza (AST) lớn hơn 2 x ULN; hoặc (xxvii) đối tượng có mức CPK lớn hơn 3 x ULN.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ bảy, bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động được làm giảm, được cải thiện, bị ức chế hoặc được ngăn ngừa bằng chất đối kháng PCSK9.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ bảy, bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động được chọn trong nhóm bao gồm: mức LDL-C tăng, tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và bệnh tim mạch, hoặc bệnh và tình trạng bệnh bất kỳ khác được mô tả trong khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai.

Theo khía cạnh thứ bảy được ưu tiên, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là để dùng cho đối tượng được chỉ định tách LDL huyết tương khỏi máu, đối tượng mắc bệnh PCSK9 hoạt hóa các đột biến, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị lai, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát, ví dụ, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát có tiền sử gia đình hoặc không có tiền sử gia đình, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết như tăng cholesterol huyết nguyên phát không kiểm soát được bằng statin, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh tăng cholesterol huyết, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết, đối tượng mắc bệnh tăng lipit huyết, đối tượng mắc bệnh rối loạn lipit huyết, đối tượng mắc bệnh vữa xơ động mạch hoặc đối tượng mắc bệnh tim mạch hoặc đối tượng bất kỳ khác như được mô tả trong khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai. Tốt nhất nếu đối tượng là người.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ bảy, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là để dùng kết hợp với liều nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg chất ức chế HMG-CoA reductaza. Theo một số phương án, chất ức chế HMG-CoA reductaza là để dùng ba lần một ngày, hai lần một ngày, hoặc 1 ngày một lần. Theo một số phương án, chất ức chế HMG-CoA reductaza là để dùng hằng ngày, dùng 2 ngày một lần, dùng 3 ngày một lần, dùng 4 ngày một lần, dùng 5 ngày một lần, hoặc dùng 6 ngày một lần. Theo một số phương án, chất ức chế HMG-CoA reductaza là để dùng hằng tuần, dùng 2 tuần một lần, dùng 1 tuần một lần, hoặc dùng 4 tuần một lần. Theo một số phương án, chất ức chế HMG-CoA reductaza là để dùng vào buổi sáng, buổi chiều hoặc buổi tối. Theo các phương án được ưu tiên, chất ức chế HMG-CoA reductaza là để dùng 1 ngày một lần, tốt hơn nếu dùng qua đường miệng, tốt hơn là buổi tối. Tốt hơn nếu, chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin. Tốt hơn nữa nếu, statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin,

lovastatin, và pravastatin. Theo phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thừ mười sáu đến mười tám, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là để dùng kết hợp với statin, trong đó statin là

- cerivastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 2 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 0,2 mg, 0,4 mg, hoặc 0,8 mg;
- atorvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- simvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- pitavastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, hoặc 20 mg;
- rosuvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 5 mg, 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg;
- fluvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- lovastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg; hoặc
- pravastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg,

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm theo sáng chế, ví dụ, dược phẩm theo khía cạnh thứ nhất, bao gồm bước trộn kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó và tùy ý cùng với chất ức chế HMG-CoA reductaza với một hoặc nhiều tá dược và chất mang dược dụng.

Người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết cách bào chế chế phẩm theo sáng chế. Ngoài ra, tài liệu tham khảo cũng được nêu trong bản mô tả.

Theo khía cạnh thứ mười chín, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dạng liều đơn vị theo sáng chế (ví dụ, khía cạnh thứ mười lăm) chứa chia nhỏ lượng dược phẩm, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, chế phẩm lỏng hoặc chế phẩm khô theo sáng chế chứa một hoặc nhiều nhiều của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó và tùy ý chất ức chế HMG-CoA reductaza và thiết kế chúng dưới dạng các đơn vị tách biệt về mặt vật lý thích hợp làm dạng liều đơn vị để dùng cho người và/hoặc động vật.

Theo khía cạnh thứ mười, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế hoặc lắp đặt vật phẩm theo sáng chế chứa bao gói dược phẩm, kháng thể, chế phẩm lỏng, chế phẩm khô hoặc nhiều dạng liều đơn vị theo sáng chế trong vật chứa, tùy ý cùng với cùng với một hoặc nhiều thành phần sau: nhãn, hướng dẫn sử dụng, thiết bị dùng (ví dụ, xylanh).

Theo khía cạnh thứ mười hai, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó hoạt tính hoặc sự biểu hiện PCSK9 gây ra, bao gồm:

cho đối tượng cần điều trị dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500mg, và

cho đối tượng nêu trên dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza với lượng cho hiệu quả điều trị, trong đó tốt hơn nếu chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.

Trong nội dung sáng chế, thuật ngữ "bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động" được hiểu bao gồm bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ trong đó việc dùng kháng thể PCSK-9 gây tác động.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ mười một và các khía cạnh khác theo sáng chế, bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động được làm giảm, được cải thiện, bị ức chế hoặc được ngăn ngừa bằng chất đối kháng PCSK9.

Theo các phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ mười một và các khía cạnh khác theo sáng chế, bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm: tổng mức cholesterol tăng, mức LDL-C tăng, tăng cholesterol huyết, cụ thể là bệnh tăng cholesterol huyết không kiểm soát được bằng statin, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch, tim mạch, tăng cholesterol huyết nguyên phát, như bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát có tiền sử gia đình hoặc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát không có tiền sử gia đình, tăng cholesterol huyết (đặc biệt là tăng cholesterol huyết nguyên phát) không kiểm soát được bằng statin (đặc biệt là không kiểm soát được bằng atorvastatin).

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ mười một và các khía cạnh khác theo sáng chế, đối tượng cần điều trị là đối tượng được chỉ định tách LDL huyết tương khỏi máu, đối tượng mắc bệnh PCSK9 hoạt hóa các đột biến, đối tượng mắc bệnh

tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị lai, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát không kiểm soát được bằng statin, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh tăng cholesterol huyết, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết, đối tượng mắc bệnh tăng lipit huyết, đối tượng mắc bệnh rối loạn lipit huyết, đối tượng mắc bệnh vữa xơ động mạch hoặc đối tượng mắc bệnh tim mạch. Tốt nhất, nếu đối tượng cần điều trị là người.

Theo một số phương án của khía cạnh thứ mười một và các khía cạnh khác của sáng chế, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng ba lần một ngày, hai lần một ngày, hoặc 1 ngày một lần. Theo một số phương án của khía cạnh đầu tiên và các khía cạnh khác theo sáng chế, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng hằng ngày, dùng 2 ngày một lần, dùng 3 ngày một lần, dùng 4 ngày một lần, dùng 5 ngày một lần, hoặc dùng 6 ngày một lần. Theo một số phương án của khía cạnh đầu tiên và các khía cạnh khác theo sáng chế, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng hằng tuần, dùng 2 tuần một lần, dùng 1 tuần một lần, hoặc dùng 4 tuần một lần. Theo một số phương án của khía cạnh đầu tiên và các khía cạnh khác theo sáng chế, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng vào buổi sáng, buổi chiều hoặc buổi tối. Theo các phương án được ưu tiên, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng 1 ngày một lần, tốt hơn nếu dùng qua đường miệng, tốt hơn nếu buổi tối.

Tốt hơn, nếu chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin. Tốt hơn nữa, nếu statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin.

Theo các phương án được ưu tiên hơn của khía cạnh đầu tiên và các khía cạnh khác theo sáng chế, statin là

- cerivastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 2 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 0,2 mg, 0,4 mg, hoặc 0,8 mg;
- atorvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- simvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- pitavastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, hoặc 20 mg;

- rosuvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 5 mg, 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg;
- fluvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- lovastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg; hoặc
- pravastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ mười một và các khía cạnh khác theo sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 2 tuần một lần, dùng 4 tuần một lần hoặc một tháng một lần. Dùng 4 tuần một lần hoặc dùng một tháng một lần (nghĩa là, một lần một tháng, ví dụ, cứ ngày thứ nhất, thứ hai của tháng hoặc cứ thứ hai, thứ ba, thứ nhất, thứ hai, thứ ba trong tháng, trái với việc dùng 4 tuần một lần) được ưu tiên nếu xét đến khả năng tuân trị của bệnh nhân. Việc dùng 2 tuần một lần được ưu tiên xét theo khía cạnh sự thay đổi mức clolesterol trong máu rất thấp. Các chế độ thời gian thích hợp khác để dùng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dùng 1 ngày một lần, dùng 2 ngày một lần, dùng 3 ngày một lần, dùng 4 ngày một lần, dùng 5 ngày một lần, dùng 6 ngày một lần, hằng tuần, dùng 1 tuần một lần, dùng 5 tuần một lần, dùng 6 tuần một lần, dùng 8 tuần một lần, dùng 10 tuần một lần, và dùng 12 tuần một lần.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ mười một và các khía cạnh khác theo sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng nằm trong khoảng, ví dụ, từ khoảng 40 mg đến 500 mg, từ khoảng 50 mg đến 500mg, từ khoảng 50mg đến 300mg hoặc từ khoảng 100mg đến 200mg. Theo các phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng khoảng 50 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 500 mg. Các liều khoảng 50 đến 200 mg, ví dụ, khoảng 50 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200 mg được đặc biệt ưu tiên cho chế độ liều 2 tuần một lần (nghĩa là, dùng 2 tuần một lần), các liều nằm trong khoảng từ 150 mg đến 400 mg, ví dụ, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg khoảng

350 mg hoặc khoảng 400 mg đặc biệt thích hợp cho chế độ dùng với thời gian nghỉ dài hơn, ví dụ, dùng 1 tuần một lần hoặc dùng 4 tuần một lần hoặc một tháng một lần.

Kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng để thực hành khía cạnh đầu tiên và các khía cạnh khác của sáng chế được mô tả trong phần *"Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế" hoặc* trong khía cạnh thứ tư và các phương án của nó.

Theo khía cạnh thứ mười hai, sáng chế đề xuất phương pháp thử hoạt lực của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch hoặc tình trạng bệnh hoặc bệnh bất kỳ khác theo khía cạnh đầu tiên hoặc khía cạnh thứ hai theo sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước:

điều trị cho nhóm bệnh nhân đã chọn bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó từng bệnh nhân trong nhóm có mức LDL cholesterol (LDL-C) lớn hơn 100mg/dL; và

xác định hoạt lực kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bằng cách xác định mức LDL-C trong nhóm bệnh nhân trước và sau khi dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó mức giảm LDL-C ít nhất bằng 25% so với mức trước khi dùng ở ít nhất 75% số bệnh nhân trong nhóm cho thấy kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có hoạt lực điều trị bệnh hoặc rối loạn nêu trên ở nhóm bệnh nhân nêu trên.

Theo khía cạnh thứ mười ba, sáng chế đề xuất phương pháp thử hoạt lực của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch hoặc tình trạng bệnh hoặc bệnh bất kỳ khác theo khía cạnh đầu tiên hoặc khía cạnh thứ hai theo sáng chế, phương pháp này bao gồm các bước:

xác định hoạt lực kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó đã được sử dụng để điều trị nhóm bệnh nhân đã chọn bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó từng bệnh nhân trong nhóm có mức LDL cholesterol (LDL-C) lớn hơn 100mg/dL bằng cách xác định mức LDL-C trong nhóm bệnh nhân trước và sau khi dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong

đó mức giảm LDL-C ít nhất bằng 25% so với mức trước khi dùng ở ít nhất 75% số bệnh nhân trong nhóm cho thấy kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có hoạt lực điều trị bệnh hoặc rối loạn nêu trên ở nhóm bệnh nhân nêu trên.

Theo các phương án được ưu tiên theo khía cạnh thứ mười hai và mười ba, từng bệnh nhân trong nhóm đã điều trị làm giảm mức lipit bằng cách dùng chất ức chế HMG CoA-, như statin trong ít nhất trong 6 tuần trước khi điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

Theo các phương án được ưu tiên khía cạnh thứ mười hai và khía cạnh thứ mười ba, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên là kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên như được mô tả dưới đây trong phần *"Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế"*.

Theo các phương án được ưu tiên khía cạnh thứ mười hai và khía cạnh thứ mười ba, nhóm đối tượng được chọn được điều trị bằng phương pháp điều trị theo khía cạnh thứ nhất và các phương án của khía cạnh đầu tiên hoặc khía cạnh thứ hai như được mộ tả ở đây.

Theo khía cạnh thứ mười bốn, sáng chế đề xuất bao gói chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 theo sáng chế và nhãn.

Theo một phương án, nhãn là vật liệu mang chứa một hoặc nhiều thông tin sau: hướng dẫn sử dụng được trình bày dưới dạng in sẵn, vi mạch hoặc mã vạch.

Theo phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ mười bốn, nhãn chứa hoặc vật liệu mang dữ liệu (ví dụ, hướng dẫn sử dụng được trình bày dưới dạng in sẵn, vi mạch hoặc mã vạch) thông báo cho bệnh nhân rằng việc điều trị bằng kháng thể cùng với chất ức chế HMG-CoA reductaza như statin được chỉ định trong một hoặc nhiều chỉ định được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch hoặc tình trạng bệnh hoặc bệnh bất kỳ khác theo khía cạnh đầu tiên hoặc khía cạnh thứ hai theo sáng chế. Kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng trong khía cạnh thứ tám của sáng chế được mô tả trong phần *"Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế"*.

Theo phương án được ưu tiên khác, nhãn nêu trên chứa hoặc vật liệu mang dữ liệu (ví dụ, hướng dẫn sử dụng được trình bày dưới dạng in sẵn, vi mạch hoặc mã vạch) thông báo cho bệnh nhân rằng việc điều trị bằng kháng thể cùng với statin được chống chỉ định cho bệnh nhân thuộc một hoặc nhiều nhóm sau: (i) đối tượng hút thuốc; (ii) đối tượng có

tuổi bằng 70 hoặc già hơn; (iii) đối tượng mắc bệnh cao huyết áp; (iv) phụ nữ đang mang thai; (v) phụ nữ đang có ý định mang thai; (vi) phụ nữ đang cho con bú; (vii) đối tượng đang hoặc đã mắc bệnh ảnh hưởng đến gan; (viii) đối tượng có thử nghiệm máu bất thường chưa giải thích được đối với chức năng gan; (ix) đối tượng uống quá nhiều rượu; (x) đối tượng có vấn đề về thận; (xi) đối tượng mắc bệnh suy giảm tuyến giáp; (xii) đối tượng có rối loạn cơ; (xiii) đối tượng có các vấn đề về cơ đã gặp trước đó trong khi điều trị bằng thuốc làm giảm mức lipit; (xiv) đối tượng có vấn đề nghiêm trọng về đường thở; (xv) đối tượng dùng một hoặc nhiều thuốc sau: thuốc làm thay đổi cách hệ miễn dịch làm việc (ví dụ, xiclosporin hoặc kháng histamin), kháng sinh hoặc thuộc diệt nấm (ví dụ, erythromyxin, clarithromyxin, ketoconazol, itraconazol, rifampixin, axit fusidic), các thuốc điều hòa mức lipit (ví dụ, gemfibrozil, colestipol), các thuốc chẹn kênh canxi (ví dụ, verapamil, diltiazem), các thuốc điều hòa nhịp tim (digoxin, amiodaron), các chất ức chế proteaza được sử dụng trong điều trị HIV (ví dụ, nelfinavir), warfarin, các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, các chất chống axit hoặc St. John's Wort; hoặc (xvi) đối tượng uống nhiều hơn 0,1L nước ép nho một ngày hoặc ăn ít hơn một nửa chùm nho ngày; (xvii) đối tượng có BMI lớn hơn 40; (xviii) đối tượng có BMI nhỏ hơn 18; (xix) đối tượng mắc bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc 2; (xx) đối tượng dương tính với viêm gan B hoặc viêm gan C; (xxi) đối tượng có tính nhạy đã biết với liệu pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng; (xxii) đối tượng có nồng độ bạch cầu trung tính nhỏ hơn 1500/mm^3; (xxiii) đối tượng có nồng độ tiểu cầu nhỏ hơn 100000/mm^3; (xxiv) nam giới có mức creatin huyết thanh lớn hơn 1,5 x ULN (giới hạn trên của mức bình thường); (xxv) nữ giới có mức creatin huyết thanh lớn hơn 1,4 x ULN (giới hạn trên của mức bình thường); (xxvi) đối tượng có mức alanin transaminaza (ALT) hoặc aspartat transaminaza (AST) lớn hơn 2 x ULN; hoặc (xxvii) đối tượng có mức CPK lớn hơn 3 x ULN. Kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng để thực hành khía cạnh thứ mười bốn của sáng chế được mô tả trong phần *"Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế"*.

Theo khía cạnh thứ mười năm, sáng chế đề xuất phương pháp điều hòa mức LDL trong máu bao gồm các bước:

cho đối tượng cần điều trị dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500mg, và

cho đối tượng nêu trên dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza với lượng cho hiệu quả điều trị, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.

Theo khía cạnh thứ mười sáu, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa ảnh hưởng của sự gia tăng (liên tục) mức LDL trong máu bao gồm các bước:

cho đối tượng cần điều trị dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500mg, và

cho đối tượng nêu trên dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza với lượng cho hiệu quả điều trị, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.

Theo các phương án được ưu tiên khía cạnh thứ mười năm và mười sáu, bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động được làm giảm, được cải thiện, bị ức chế hoặc được ngăn ngừa bằng chất đối kháng PCSK9. Theo các phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ mười và mười một, bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động được chọn trong nhóm bao gồm: mức LDL-C tăng, tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch hoặc tình trạng bệnh hoặc bệnh bất kỳ khác theo khía cạnh thứ mười một, thứ tám hoặc thứ chín theo sáng chế.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ mười năm và mười sáu, đối tượng cần điều trị là đối tượng được chỉ định tách LDL huyết tương khỏi máu, đối tượng mắc bệnh PCSK9 hoạt hóa các đột biến, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị lai, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát không kiểm soát được bằng statin, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnhtăng cholesterol huyết, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết, đối tượng mắc bệnh tăng lipit huyết, đối tượng mắc bệnh rối loạn lipit huyết, đối tượng mắc bệnh vữa xơ động mạch hoặc đối tượng mắc bệnh tim mạch hoặc đối tượng bất kỳ như được mô tả trong khía cạnh thứ mười một, thứ tám hoặc thứ chín theo sáng chế. Tốt nhất, nếu đối tượng cần điều trị là người.

Theo một số phương án của khía cạnh thứ mười năm và mười sáu, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng ba lần một ngày, hai lần một ngày, hoặc 1 ngày một lần.

Theo một số phương án, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng hằng ngày, dùng 2 ngày một lần, dùng 3 ngày một lần, dùng 4 ngày một lần, dùng 5 ngày một lần, hoặc dùng 6 ngày một lần. Theo một số phương án, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng hằng tuần, dùng 2 tuần một lần, dùng 1 tuần một lần, dùng 4 tuần một lần, hoặc hằng tháng. Theo một số phương án, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng vào buổi sáng, buổi chiều hoặc buổi tối. Theo các phương án được ưu tiên, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng 1 ngày một lần, tốt hơn nếu dùng qua đường miệng, tốt hơn nếu buổi tối. Các chế độ dùng khác thích hợp được mô tả trong khía cạnh đầu tiên hoặc khía cạnh thứ hai.

Theo các phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ mười năm và mười sáu, chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin. Tốt hơn nữa, nếu statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin.

Theo các phương án được ưu tiên hơn của theo khía cạnh thứ mười và mười một, statin là

- cerivastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 2 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 0,2 mg, 0,4 mg, hoặc 0,8 mg;
- atorvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- simvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- pitavastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, hoặc 20 mg;
- rosuvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 5 mg, 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg;
- fluvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- lovastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg; hoặc
- pravastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg,

Theo các phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ mười năm và mười sáu, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 2 tuần một lần, dùng 4 tuần một lần hoặc một tháng một lần. Việc dùng dùng 4 tuần một lần hoặc hằng tháng được ưu tiên xét theo khía cạnh sự tuân thủ liệu trình điều trị của bệnh nhân. Việc dùng 2 tuần một lần được ưu tiên xét theo mức cholesterol trong máu thay đổi ít. Các chế độ thời gian khác thích hợp để dùng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dùng 1 ngày một lần, dùng 2 ngày một lần, dùng 3 ngày một lần, dùng 4 ngày một lần, dùng 5 ngày một lần, dùng 6 ngày một lần, hằng tuần, dùng 1 tuần một lần, dùng 5 tuần một lần, dùng 6 tuần một lần, dùng 8 tuần một lần, dùng 10 tuần một lần, và dùng 12 tuần một lần.

Theo các phương án được ưu tiên thứ mười năm và mười sáu, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 50mg đến 300mg, ví dụ, từ 100mg đến 200mg. Theo các phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng khoảng 50 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, hoặc khoảng 300 mg. Các chế độ liều khác thích hợp và được ưu tiên được mô tả trong đoạn bất kỳ trong sáng chế, ví dụ, trong khía cạnh thứ mười một.

Kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng trong khía cạnh thứ mười và mười một của sáng chế được mô tả trong phần: *"Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế"*.

Theo khía cạnh thứ mười bảy, sáng chế đề xuất phương pháp xác định một dược chất có hữu ích để làm giảm, cải thiện, ức chế hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động bao gồm các bước: (a) cho đối tượng dùng hợp chất liên kết đặc hiệu với PCSK9, tốt hơn nếu kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với PCSK9, và (b) xác định phần nào của PCSK9 trong máu gắn với hợp chất ở (a).

Thông thường, các hợp chất liên kết đặc hiệu với từ 10% đến 100% (tốt hơn nếu từ 20% đến100%, tốt hơn nữa nếu từ 30% đến 100%, tốt hơn nữa nếu từ 40% đến 100%, tốt hơn nữa nếu từ 50% đến 100%) PCSK9 có mặt trong máu khi được sử dụng với lượng theo tỷ lượng hóa học, sẽ hữu ích để làm giảm, cải thiện, ức chế hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động.

Tốt hơn, nếu bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 có ảnh hưởng được chọn trong nhóm bao gồm: mức LDL-C tăng, tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch hoặc bệnh bất kỳ khác được mô tả ở đây, như trong khía cạnh thứ mười một.

Kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng trong khía cạnh thứ mười hai của sáng chế được mô tả trong phần: *"Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế"*.

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động bao gồm các bước:

cho đối tượng cần điều trị dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị,

trong đó đối tượng cần điều trị nằm trong một hoặc nhiều nhóm đối tượng sau: (i) đối tượng có mức LDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 100 mg/dL, tốt hơn nếu ít nhất bằng 130 mg/dL, tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 160 mg/dL, tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 200 mg/dL; (ii) đối tượng có mức HDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 40 mg/dL; (iii) đối tượng có mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất bằng 200 mg/dL, tốt hơn nếu ít nhất bằng 240 mg/dL; (iv) đối tượng có mức triaxylglyxerol trong huyết thanh ít nhất bằng 150 mg/dL, ví dụ, ít nhất bằng 200 mg/dL hoặc ít nhất bằng 500 mg/dL, trong đó mức triaxylglyxerol này được xác định khi nhịn đói trong ít nhất 8 giờ; (v) đối tượng có độ tuổi ít nhất bằng 35, ví dụ, ít nhất bằng 40 tuổi, ít nhất bằng 45 tuổi, ít nhất bằng 50 tuổi, ít nhất bằng 55 tuổi, ít nhất bằng 60 tuổi, ít nhất bằng 65 tuổi, hoặc ít nhất bằng 75 tuổi; (vi) đối tượng có độ tuổi nhỏ hơn 75, ví dụ, nhỏ hơn 70 tuổi, nhỏ hơn 65 tuổi, nhỏ hơn 60 tuổi, nhỏ hơn 55 tuổi, nhỏ hơn 50 tuổi, nhỏ hơn 45 tuổi, hoặc nhỏ hơn 40 tuổi; (vii) đối tượng có BMI bằng 25 hoặc lớn hơn (ví dụ, 26 hoặc lớn hơn, 27 hoặc lớn hơn, 28 hoặc lớn hơn, 29 hoặc lớn hơn, 30 hoặc lớn hơn, 31 hoặc lớn hơn, 32 hoặc lớn hơn, 33 hoặc lớn hơn, 34 hoặc lớn hơn, 35 hoặc lớn hơn, 36 hoặc lớn hơn, 37 hoặc lớn hơn, 38 hoặc lớn hơn, hoặc 39 hoặc lớn hơn); (viii) đối tượng là nam giới; (ix) đối tượng là nữ giới; (x) đối tượng trong đó việc dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó làm giảm mức LDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 30 mg/dL, tốt hơn nếu ít nhất bằng 40 mg/dL, tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 50 mg/dL, tốt hơn nữa nếu by ít

nhất bằng 60 mg/dL, tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 70 mg/dL, so với mức trước khi dùng; hoặc (xi) đối tượng trong đó việc dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó làm giảm mức LDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 20%, tốt hơn nếu ít nhất bằng 30%, tốt hơn nữa nếu by ít nhất bằng 40%, tốt hơn nữa nếu by ít nhất bằng 50%, tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng 60%, so với mức trước khi dùng.

Theo khía cạnh thứ chín, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động bao gồm các bước:

cho đối tượng cần điều trị dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị,

trong đó đối tượng cần điều trị không thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng sau: (i) đối tượng hút thuốc; (ii) đối tượng có tuổi bằng 70 hoặc già hơn; (iii) đối tượng mắc bệnh cao huyết áp; (iv) phụ nữ đang mang thai; (v) phụ nữ đang có ý định mang thai; (vi) phụ nữ đang cho con bú; (vii) đối tượng đang hoặc đã mắc bệnh ảnh hưởng đến gan; (viii) đối tượng có thử nghiệm máu bất thường chưa giải thích được đối với chức năng gan; (ix) đối tượng uống quá nhiều rượu; (x) đối tượng có vấn đề về thận; (xi) đối tượng mắc bệnh suy giảm tuyến giáp; (xii) đối tượng có rối loạn cơ; (xiii) đối tượng có các vấn đề về cơ đã gặp trước đó trong khi điều trị bằng thuốc làm giảm mức lipit; (xiv) đối tượng có vấn đề nghiêm trọng về đường thở; (xv) đối tượng dùng một hoặc nhiều thuốc sau: thuốc làm thay đổi cách hệ miễn dịch làm việc (ví dụ, xiclosporin hoặc kháng histamin), kháng sinh hoặc thuộc diệt nấm (ví dụ, erythromyxin, clarithromyxin, ketoconazol, itraconazol, rifampixin, axit fusidic), các thuốc điều hòa mức lipit (ví dụ, gemfibrozil, colestipol), các thuốc chẹn kênh canxi (ví dụ, verapamil, diltiazem), các thuốc điều hòa nhịp tim (digoxin, amiodaron), các chất ức chế proteaza được sử dụng trong điều trị HIV (ví dụ, nelfinavir), warfarin, các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, các chất chống axit hoặc St. John's Wort; hoặc (xvi) đối tượng uống nhiều hơn 0,1L nước ép nho một ngày hoặc ăn ít hơn một nửa chùm nho ngày; (xvii) đối tượng có BMI lớn hơn 40; (xviii) đối tượng có BMI nhỏ hơn 18; (xix) đối tượng mắc bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc 2; (xx) đối tượng dương tính với viêm gan B hoặc viêm gan C; (xxi) đối tượng có tính nhạy đã biết với liệu pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng; (xxii) đối tượng có nồng độ bạch cầu trung tính nhỏ hơn 1500/mm^3; (xxiii) đối tượng có nồng độ

tiểu cầu nhỏ hơn 100000/mm^3; (xxiv) nam giới có mức creatin huyết thanh lớn hơn 1,5 x ULN (giới hạn trên của mức bình thường); (xxv) nữ giới có mức creatin huyết thanh lớn hơn 1,4 x ULN (giới hạn trên của mức bình thường); (xxvi) đối tượng có mức alanin transaminaza (ALT) hoặc aspartat transaminaza (AST) lớn hơn 2 x ULN; hoặc (xxvii) đối tượng có mức CPK lớn hơn 3 x ULN.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ tám và thứ chín, bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động được làm giảm, được cải thiện, bị ức chế hoặc được ngăn ngừa bằng chất đối kháng PCSK9.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ mười ba và mười bốn, bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động được chọn trong nhóm bao gồm: mức LDL-C tăng, tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch hoặc bệnh hoặc rối loạn bất kỳ khác được mô tả trong các khía cạnh khác theo sáng chế, như khía cạnh thứ mười một.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ mười ba và mười bốn, đối tượng cần điều trị là đối tượng được chỉ định tách LDL huyết tương khỏi máu, đối tượng mắc bệnh PCSK9 hoạt hóa các đột biến, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị lai, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát, ví dụ, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát có tiền sử gia đình hoặc không có tiền sử gia đình, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết như tăng cholesterol huyết nguyên phát không kiểm soát được bằng statin, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnhtăng cholesterol huyết, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết, đối tượng mắc bệnh tăng lipit huyết, đối tượng mắc bệnh rối loạn lipit huyết, đối tượng mắc bệnh vữa xơ động mạch hoặc đối tượng mắc bệnh tim mạch, hoặc đối tượng bất kỳ khác được mô tả trong khía cạnh đầu tiên hoặc khía cạnh thứ hai. Tốt nhất, nếu đối tượng cần điều trị là người. Đối tượng khác được ưu tiên hoặc thích hợp được mô tả trong các khía cạnh khác theo sáng chế như khía cạnh thứ tám hoặc thứ chín.

Kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng trong khía cạnh thứ mười ba và mười bốn và các khía cạnh khác của sáng chế được mô tả trong phần: *"Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế"*.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ tám và thứ chín, phương pháp này còn bao gồm bước: cho đối tượng dùng lượng điều trị chất ức chế HMG-CoA reductaza với liều nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg. Theo một số phương án,

chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng ba lần một ngày, hai lần một ngày, hoặc 1 ngày một lần. Theo một số phương án, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng hằng ngày, dùng 2 ngày một lần, dùng 3 ngày một lần, dùng 4 ngày một lần, dùng 5 ngày một lần, hoặc dùng 6 ngày một lần. Theo một số phương án, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng hằng tuần, dùng 2 tuần một lần, dùng 1 tuần một lần, hoặc dùng 4 tuần một lần. Theo một số phương án, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng vào buổi sáng, buổi chiều hoặc buổi tối. Theo các phương án được ưu tiên, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng 1 ngày một lần, tốt hơn nếu dùng qua đường miệng, tốt hơn vào buổi tối. Tốt hơn, nếu chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin. Tốt hơn nữa, nếu statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin. Theo phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ mười ba và mười bốn, phương pháp này bao gồm việc dùng lượng điều trị statin cho đối tượng, trong đó statin là:

- cerivastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 2 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 0,2 mg, 0,4 mg, hoặc 0,8 mg;
- atorvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- simvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- pitavastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, hoặc 20 mg;
- rosuvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 5 mg, 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg;
- fluvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg;
- lovastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg; hoặc
- pravastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg, tốt hơn nếu trong liều hàng ngày bằng 10 mg, 20 mg, 40 mg, hoặc 80 mg,

Phương án được ưu tiên khác của sáng chế kết hợp các đặc tính của khía cạnh thứ tám và thứ chín như được mô tả ở đây.

Theo khía cạnh thứ hai mươi, sáng chế đề xuất phương pháp thử hoạt lực của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm mức LDL-C tăng, tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch, hoặc bệnh hoặc trình trạng bệnh bất kỳ khác được mô tả trong khía cạnh đầu tiên hoặc khía cạnh thứ hai, phương pháp này bao gồm các bước:

điều trị cho nhóm bệnh nhân đã chọn bằngkháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó từng bệnh nhân trong nhóm có mức LDL cholesterol (LDL-C) lớn hơn 100mg/dL; và

xác định hoạt lực kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bằng cách xác định mức LDL-C trong nhóm bệnh nhân trước và sau khi dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó mức giảm LDL-C ít nhất bằng 25% so với mức trước khi dùng ở ít nhất 75% số bệnh nhân trong nhóm cho thấy kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có hoạt lực điều trị bệnh hoặc rối loạn nêu trên ở nhóm bệnh nhân nêu trên.;

trong đó từng bệnh nhân thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng được nêu trong khía cạnh thứ mười năm.

Theo khía cạnh thứ hai mốt, sáng chế đề xuất phương pháp thử hoạt lực của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm mức LDL-C tăng, tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch (hoặc phương pháp bất kỳ khác như được mô tả trong khía cạnh đầu tiên hoặc khía cạnh thứ hai), phương pháp này bao gồm các bước:

xác định hoạt lực kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó đã dùng để điều trị nhóm bệnh nhân đã chọn bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó từng bệnh nhân trong nhóm có mức LDL cholesterol (LDL-C) lớn hơn 100mg/dL bằng cách xác định mức LDL-C trong nhóm bệnh nhân trước và sau khi dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó mức giảm LDL-C ít nhất bằng 25% so với mức trước khi dùng ở ít nhất 75% số bệnh nhân trong nhóm cho thấy kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có hoạt lực điều trị bệnh hoặc rối loạn nêu trên ở nhóm bệnh nhân nêu trên.;

trong đó từng bệnh nhân thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng được nêu trong khía cạnh thứ mười năm.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ hai mươi và hai mốt, từng bệnh nhân trong nhóm đã nhận sự điều trị làm giảm mức lipit bằng cách dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza như statin trong ít nhất là 6 tuần trước khi điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

Kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng trong thứ chín và khía cạnh thứ hai mươi của sáng chế được mô tả trong phần *"Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế" hoặc* phần khác của sáng chế mô tả kháng thể theo sáng chế, ví dụ, khía cạnh thứ tư.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ hai mươi và hai mốt, nhóm bệnh nhân được chọn là hoặc đã được điều trị bằng phương pháp điều trị theo khía cạnh thứ mười một, thứ tám hoặc thứ chín và các phương án của nó như được mô tả ở đây.

Theo các phương án được ưu tiên khác của khía cạnh thứ hai mươi và hai mốt, hiệu lực của kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được xác định cho phân nhóm của nhóm bệnh nhân đã chọn nêu trên, trong đó các phân nhóm này đã được phân loại ít nhất theo một yếu tố phân loại được chọn trong nhóm bao gồm: nhóm mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị lại (heFH); có tiền sử nhồi máu cơ tim trước đó (MI); có tiền sử đột quỵ trước đó; đã điều trị bằng liệu pháp statin có độ nhạy cao; và vùng địa lý của bệnh nhân (ví dụ, Bắc Mỹ, Tây Âu, Đông Âu và phần còn lại của thế giới).

Trong chuột đồng và các loài gậm nhấm khác, statin không thanh thải LDL ra khỏi máu một cách hiệu quả. Cụ thể hơn, việc dùng một mình statin (ví dụ, atorvastatin) không tác động đến sự biểu hiện thụ thể LDL (LDLR) ở chuột đồng và các loài gậm nhấm khác, có lẽ do hoạt tính của PCSK9 nội sinh. Các thí nghiệm trong sáng chế (xem nghiên cứu 4) cho thấy rằng việc ức chế PCSK9 bằng cách dùng kháng thể kháng PCSK9 làm cho những động vật gậm nhấm này (ví dụ, chuột đồng) nhạy với liệu pháp điều trị bằng statin. Do đó, sáng chế đề xuất mô hình động vật để thử nghiệm hiệu lực của statin hoặc các dược chất khác có tác dụng làm giảm mức cholesterol.

Do đó, theo khía cạnh thứ hai mươi, sáng chế đề xuất phương pháp thử hoạt lực của hợp chất trong việc làm giảm mức cholesterol ở đối tượng, bao gồm các bước:

(a) cung cấp động vật gậm nhấm;

(b) cho động vật gậm nhấm này dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó;

(c) cho động vật gậm nhấm này dùng hợp chất thử;

(d) xác định hiệu quả của hợp chất thử ở động vật gậm nhấm này, trong đó, việc làm giảm mức cholesterol ở động vật gậm nhấm này so với mức cholesterol ở động vật đối chứng cho thấy hợp chất thử có hoạt lực trong việc làm giảm mức cholesterol ở đối tượng, trong đó động vật đối chứng cùng loài với động vật gậm nhấm nêu, và trong đó động vật đối chứng không được thử bằng hợp chất thử.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ hai hai, động vật gậm nhấm này được chọn trong nhóm bao gồm chuột đồng, chuột nhắt, chuột cống, chuột lang, và thỏ.

Kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng trong khía cạnh thứ hai hai sáng chế được mô tả trong các phần khác của sáng chế như khía cạnh thứ tư trong phần: *"Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế"*. Tốt hơn, nếu kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho động vật gậm nhấm ở liều 1 mg/kg thể trọng, 3 mg/kg thể trọng, hoặc 10 mg/kg thể trọng.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ hai hai, việc làm giảm mức cholesterol được xác định bằng cách đo tổng mức cholesterol trong huyết thanh. Theo các phương án được ưu tiên khác, việc làm giảm mức cholesterol được xác định bằng cách đo mức LDL cholesterol trong huyết thanh.

Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ hai hai, động vật đối chứng cùng chủng với động vật gấm nhấm nêu. Tốt hơn, nếu cùng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho động vật gậm nhấm và động vật đối chứng. Tốt hơn, nếu cùng lượng (tính bằng mg/kg thể trọng) kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho động vật gậm nhấm và động vật đối chứng.

Theo một phương án của khía cạnh thứ hai hai, động vật đối chứng là động vật khác, nghĩa là, cá thể khác động vật gậm nhấm. Cũng có thể xác định được mức cholesterol trong hai động vật đối chứng hoặc nhiều hơn và tính toán giá trị trung bình của mức cholesterol trong hai động vật đối chứng này hoặc nhiều hơn. Ngược lại, có thể thử hai động vật gậm nhấm hoặc nhiều hơn bằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, để xác định mức cholesterol trong hai hoặc nhiều động vật có vú và để tính giá trị trung bình của mức cholesterol trong hai hoặc nhiều động vật gậm nhấm này.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ hai hai, động vật đối chứng là động vật giống với động vật gậm nhấm nhưng được xét nghiệm trong những thời điểm khác nhau. Cụ thể hơn, mức cholesterol trong động vật gậm nhấm sau khi dùng hợp chất thử có thể được so sánh với mức cholesterol trước khi dùng ở cùng động vật. Tốt hơn, nếu mức cholesterol trước khi dùng nêu trên được xác định giữa bước (b) và (c) nêu trên.

Theo khía cạnh thứ hai ba, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng hoạt tính làm giảm LDL-C ở đối tượng đã điều trị bằng liệu pháp statin, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, liên kết với hPCSK9, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg, nhờ đó làm tăng hoạt tính làm giảm LCL-C của liệu pháp điều trị bằng statin ở đối tượng.

Theo phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ hai ba, đối tượng kháng với liệu pháp statin trước khi dùng kháng thể.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, và vữa xơ động mạch.

Theo phương án được ưu tiên khác, tình trạng bệnh là bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát hoặc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 50 mg đến 300 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng khoảng 150 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 2 tuần một lần (E2W).

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 4 tuần một lần (E4W).

Theo phương án được ưu tiên khác, việc điều trị làm giảm tổng mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất bằng từ khoảng 25% đến 35% so với mức trước dùng và duy trì mức giảm này trong ít nhất trong 24 ngày.

Theo phương án được ưu tiên khác, việc điều trị làm giảm tổng mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất bằng từ khoảng 65% đến 80% so với mức trước dùng và duy trì mức giảm này trong ít nhất trong 24 ngày.

Theo phương án được ưu tiên khác, việc điều trị làm giảm mức triglyerit ít nhất bằng khoảng từ 25% đến 40% so với mức trước dùng.

Theo phương án được ưu tiên khác, việc điều trị làm giảm mức HDL huyết thanh không lớn hơn 5% so với mức trước dùng.

Theo phương án được ưu tiên khác, việc điều trị ít ảnh hưởng hoặc có ảnh hưởng ở mức không phát hiện được đến chức năng gan, như được xác định bằng phép đo ALT và AST.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa các CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 bằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

Theo phương án được ưu tiên khác, statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin.

Theo phương án được ưu tiên khác, statin là atorvastatin được dùng với liều 10 mg, 20mg, 40 mg hoặc 80 mg.

Theo khía cạnh thứ hai bốn, sáng chế đề xuất kit để điều trị mức LDL-C gia tăng ở đối tượng, kit này chứa (a) dạng liều đơn vị dược phẩm chứa kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, liên kết với hPCSK9; và chất mang dược dụng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có mặt với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg; và (b) nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng có hướng dẫn sử dụng.

Theo phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ hai tư, nhãn thể hiện rằng bệnh nhân nhận sự điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có thể điều trị được cho bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, và vữa xơ động mạch và bệnh tim mạch.

Theo phương án được ưu tiên khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát hoặc là bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình. Theo phương

án được ưu tiên khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh tăng cholesterol huyết không kiểm soát được bằng statin.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có mặt với liều lượng nằm trong khoảng từ 50 mg đến 300 mg. Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có mặt với liều lượng khoảng 150 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác, nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng thể hiện rằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 2 tuần một lần (E2W).

Theo phương án được ưu tiên khác, nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng thể hiện rằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 4 tuần một lần (E4W).

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 bằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

Theo phương án được ưu tiên khác, kit này còn chứa chất ức chế HMG-CoA reductaza. Theo phương án được ưu tiên khác, chất ức chế có liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 mg đến 100 mg. Theo phương án được ưu tiên khác, chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin. Theo phương án được ưu tiên khác, statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin.

Theo phương án được ưu tiên khác, hướng dẫn còn thể hiện rằng statin là atorvastatin được dùng với liều 10 mg, 20 mg, 40 mg hoặc 80 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác, hướng dẫn còn thể hiện rằng việc điều trị bằng kháng thể hoặc bị chống chỉ định cho các bệnh nhân thuộc một hoặc nhiều nhóm sau:

(i) đối tượng hút thuốc;

(ii) đối tượng có tuổi bằng 70 hoặc già hơn;

(iii) đối tượng mắc bệnh cao huyết áp;

(iv) phụ nữ đang mang thai;

(v) phụ nữ đang có ý định mang thai;

(vi) phụ nữ đang cho con bú;

(vii) đối tượng đang hoặc đã mắc bệnh ảnh hưởng đến gan;

(viii) đối tượng có thử nghiệm máu bất thường chưa giải thích được đối với chức năng gan;

(ix) đối tượng uống quá nhiều rượu;

(x) đối tượng có vấn đề về thận;

(xi) đối tượng mắc bệnh suy giảm tuyến giáp;

(xii) đối tượng có rối loạn cơ;

(xiii) đối tượng có các vấn đề về cơ đã gặp trước đó trong khi điều trị bằng thuốc làm giảm mức lipit;

(xiv) đối tượng có vấn đề nghiêm trọng về đường thở;

(xv) đối tượng dùng một hoặc nhiều thuốc sau: thuốc làm thay đổi cách hệ miễn dịch làm việc (ví dụ, xiclosporin hoặc kháng histamin), kháng sinh hoặc thuộc diệt nấm (ví dụ, erythromyxin, clarithromyxin, ketoconazol, itraconazol, rifampixin, axit fusidic), các thuốc điều hòa mức lipit (ví dụ, gemfibrozil, colestipol), các thuốc chẹn kênh canxi (ví dụ, verapamil, diltiazem), các thuốc điều hòa nhịp tim (digoxin, amiodaron), các chất ức chế proteaza được sử dụng trong điều trị HIV (ví dụ, nelfinavir), warfarin, các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, các chất chống axit hoặc St. John's Wort; hoặc

(xvi) đối tượng uống nhiều hơn 0,1L nước ép nho một ngày;

(xvii) đối tượng có BMI lớn hơn 40;

(xviii) đối tượng có BMI nhỏ hơn 18;

(xix) đối tượng mắc bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc 2;

(xx) đối tượng dương tính với viêm gan B hoặc viêm gan C; hoặc

(xxi) đối tượng có tính nhạy đã biết với liệu pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng.

Theo khía cạnh thứ hai mươi lăm, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn đặc trưng bởi mức LDL-C gia tăng, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) chọn đối tượng có mức LDL-C lớn hơn 100 mg/dL; và

(b) cho đối tượng này dùng chứa kháng thể iên kết đặc hiệu với hPCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó; nhờ đó làm giảm mức cholesterol trong đối tượng cần điều trị.

Theo phương án được ưu tiên, bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm: tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, và vữa xơ động mạch.

Theo phương án được ưu tiên khác, tình trạng bệnh là bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát hoặc là bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình.

Theo phương án được ưu tiên khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh tăng cholesterol huyết không kiểm soát được bằng statin.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có BMI nhỏ hơn 18 kg/m^2 hoặc lớn hơn 40 kg/m^2.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng trước đó không được hướng dẫn tiêu thụ thức ăn làm giảm mức cholesterol.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng trước đó không dùng thuốc làm giảm mức cholesterol, ngoại trừ atorvastatin.

Theo phương án được ưu tiên khác, atorvastatin được dùng ở liều khoảng 10 mg/ngày.

Theo phương án được ưu tiên khác, thuốc làm giảm mức cholesterol được chọn trong nhóm bao gồm các chất xơ, nhựa của axit mật, niaxin, chất ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột (intestinal cholesterol absorption - ICA), và axit béo omega-3. Theo phương án được ưu tiên khác, niaxin được dùng ở liều lớn hơn 500 mg/ngày. Theo phương án được ưu tiên khác, axit béo omega-3 được dùng ở liều lớn hơn 1000 mg/ngày.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng không mắc bệnh đái tháo đường. Theo phương án được ưu tiên khác, bệnh đái tháo đường là bệnh đáo tháo đường typ 1. Theo phương án được ưu tiên khác, bệnh đái tháo đường là bệnh đáo tháo đường typ 2. Theo phương án được ưu tiên khác, bệnh đái tháo đường typ 2 được điều trị bằng insulin.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có nồng độ hemoglobin đã glycat hóa lớn hơn hoặc bằng 8,5%.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng âm tính với kháng nguyên bề mặt của virut viêm gan B và C.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có nồng độ triglyxerit trong máu lớn hơn 350 mg/dL.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có ít hơn 1500 bạch cầu trung tính trong một mm3 máu.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có ít hơn 100,000 tiểu cầu trong một mm3 máu.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng là nữ giới.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng là không phải là phụ nữ mang thai.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có nồng độ hocmon kích thích tuyến giáp trong máu lớn hơn giới hạn dưới của mức bình thường và nhỏ hơn giới hạn trên của mức bình thường.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có nồng độ creatin huyết thanh nhỏ hơn 1,4 giới hạn trên của mức bình thường.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng là nam giới.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có nồng độ creatin huyết thanh nhỏ hơn 1,5 giới hạn trên của mức bình thường.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có lượng aspartat transaminaza nhỏ hơn 2 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có lượng alanin transaminaza nhỏ hơn 2 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 50 mg đến 300 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể được dùng với lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 300 mg dùng trong 4 tuần một lần.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng khoảng 150 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 2 tuần một lần (E2W).

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 4 tuần một lần (E4W).

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 bằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể được dùng dưới da.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể được dùng trong khoang bụng.

Theo phương án được ưu tiên khác, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng cho đối tượng.

Theo phương án được ưu tiên khác, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác, chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin.

Theo phương án được ưu tiên khác, statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin.

Theo phương án được ưu tiên khác, statin là atorvastatin được dùng với liều 10 mg hoặc 80 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác, atorvastatin được dùng với liều khoảng 10 mg/ngày và ở liều 80 mg/ngày trong thời gian 8 tuần.

Theo khía cạnh thứ hai mươi sáu, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm mức cholesterol ở đối tượng cần điều trị, bao gồm các bước:

(a) chọn đối tượng có mức LDL-C lớn hơn 100 mg/dL; và

(b) cho đối tượng này dùng chứa kháng thể iên kết đặc hiệu với hPCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó; nhờ đó làm giảm mức cholesterol trong đối tượng cần điều trị.

Theo phương án được ưu tiên của khía cạnh thứ hai sáu, bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm: tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, và vữa xơ động mạch.

Theo phương án được ưu tiên khác, tình trạng bệnh là bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát hoặc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình.

Theo phương án được ưu tiên khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh tăng cholesterol huyết không kiểm soát được bằng statin.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có BMI nhỏ hơn 18 kg/m^2 hoặc lớn hơn 40 kg/m^2.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng trước đó không được hướng dẫn tiêu thụ thức ăn làm giảm mức cholesterol.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng trước đó không dùng thuốc làm giảm mức cholesterol, ngoại trừ atorvastatin.

Theo phương án được ưu tiên khác, atorvastatin được dùng ở liều khoảng 10 mg/ngày.

Theo phương án được ưu tiên khác, thuốc làm giảm mức cholesterol được chọn trong nhóm bao gồm các chất xơ, nhựa của axit mật, niaxin, chất ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột (intestinal cholesterol absorption - ICA), và axit béo omega-3.

Theo phương án được ưu tiên khác, niaxin được dùng ở liều lớn hơn 500 mg/ngày.

Theo phương án được ưu tiên khác, axit béo omega-3 được dùng ở liều lớn hơn 1000 mg/ngày.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng không mắc bệnh đái tháo đường.

Theo phương án được ưu tiên khác, bệnh đái tháo đường là bệnh đáo tháo đường typ 1.

Theo phương án được ưu tiên khác, bệnh đái tháo đường là bệnh đáo tháo đường typ 2.

Theo phương án được ưu tiên khác, bệnh đái tháo đường typ 2 được điều trị bằng insulin.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có nồng độ hemoglobin đã glycat hóa lớn hơn hoặc bằng 8,5%.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng âm tính với kháng nguyên bề mặt của virut viêm gan B và C.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có nồng độ triglyxerit trong máu lớn hơn 350 mg/dL.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có ít hơn 1500 bạch cầu trung tính trong một mm3 máu.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có ít hơn 100,000 tiểu cầu trong một mm3 máu.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng là nữ giới.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng là không phải là phụ nữ mang thai.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có nồng độ hocmon kích thích tuyến giáp trong máu lớn hơn giới hạn dưới của mức thông thường và dưới giới hạn trên của mức bình thường.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có nồng độ creatin huyết thanh nhỏ hơn 1,4 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng là nam giới.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có nồng độ creatin huyết thanh nhỏ hơn 1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có lượng aspartat transaminaza nhỏ hơn hai lần giới hạn trên của mức bình thường.

Theo phương án được ưu tiên khác, đối tượng có lượng alanin transaminza nhỏ hơn hai lần giới hạn trên của mức bình thường.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 50 mg đến 300 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể được dùng với lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 300 mg với chế độ dùng 4 tuần một lần.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng khoảng 150 mg.

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 2 tuần một lần (E2W).

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 4 tuần một lần (E4W).

Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được

thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92. Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92. Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 bằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92. Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể được dùng dưới da. Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể được dùng trong khoang bụng.

Theo phương án được ưu tiên khác, phương pháp này còn bao gồm việc dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza cho đối tượng. Theo phương án được ưu tiên khác, chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 mg đến 100 mg. Theo phương án được ưu tiên khác, chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin. Theo phương án được ưu tiên khác, statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin. Theo phương án được ưu tiên khác, statin là atorvastatin được dùng với liều 10 mg, 20mg, 40mg hoặc 80 mg. Theo phương án được ưu tiên khác, atorvastatin được dùng với lượng khoảng 10 mg/ngày và ở lượng 80 mg một ngày trong thời gian là 8 tuần.

Một vài khía cạnh theo sáng chế có thể được kết hợp với khía cạnh khác. Ví dụ, phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh theo khía cạnh thứ mười một và phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh theo khía cạnh thứ tám có thể được kết hợp với nhau. Kết quả là, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có đặc tính điều trị cho các nhóm đối tượng nhất định. Theo cách tương tự, các phương án khác của khía cạnh này được mô tả ở đây có thể kết hợp với nhau, ví dụ, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến các chế độ liều nhất định theo khía cạnh thứ bảy có thể kết hợp được với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến các nhóm bệnh nhân nhất định theo khía cạnh thứ bảy. Kết quả là, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó để sử dụng trong điều trị các nhóm đối tượng nhất định bằng các chế độ liều nhất định.

Theo ví dụ khác, phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh theo khía cạnh thứ mười một và phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh theo khía cạnh thứ chín có thể kết hợp được với nhau. Kết quả là, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh loại trừ các nhóm đối tượng nhất định khỏi việc điều trị bằng chế độ

liều nhất định. Theo cách tương tự, các phương án khác nhau của các khía cạnh được mô tả ở đây có thể kết hợp được với nhau, ví dụ, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh theo một phương án của khía cạnh thứ bảy liên quan đến các chế độ liều nhất định có thể kết hợp được với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh theo phương án của khía cạnh thứ bảy liên quan đến việc loại trừ các nhóm đối tượng nhất định khỏi việc điều trị. Kết quả là, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó để sử dụng trong điều trị bằng chế độ liều nhất định, trong đó các nhóm đối tượng nhất định được loại trừ khỏi việc điều trị.

Người có kỹ năng trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng các phương án được ưu tiên khác sẽ tạo ra các cách kết hợp thích hợp của các khía cạnh và các phương án khác nhau theo sáng chế.

Việc sử dụng trong ngành dược theo sáng chế như được mô tả ở đây cũng đề cập đến việc sử dụng kháng thể nhất định hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, dược phẩm nhất định, v.v.. để sản xuất thuốc để điều trị một hoặc nhiều bệnh hoặc rối loạn như được mô tả ở đây.

Các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế

Phần dưới đây mô tả tính năng và cấu trúc của kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng trong toàn bộ 21 khía cạnh của sáng chế. Do đó, thuật ngữ như "theo các phương án được ưu tiên", "theo một số phương án", "theo một phương án được ưu tiên" và các thành ngữ tương tự nên được hiểu là chỉ các phương án của khía cạnh thứ nhất của sáng chế, khía cạnh thứ hai của sáng chế, khía cạnh thứ ba của sáng chế, khía cạnh thứ tư sáng chế, khía cạnh thứ lăm của sáng chế, khía cạnh thứ sáu của sáng chế, khía cạnh thứ bảy của sáng chế, khía cạnh thứ tám của sáng chế, khía cạnh thứ chín của sáng chế, khía cạnh thứ mười của sáng chế, khía cạnh thứ mười một của sáng chế, khía cạnh thứ mười hai của sáng chế, khía cạnh thứ mười ba của sáng chế, khía cạnh thứ mười bốn của sáng chế, khía cạnh thứ mười năm của sáng chế, khía cạnh thứ mười sáu của sáng chế, khía cạnh thứ mười bảy của sáng chế, khía cạnh thứ mười tám của sáng chế, khía cạnh thứ chín của sáng chế, khía cạnh thứ hai mươi, và hai mốt của sáng chế, khía cạnh thứ hai hai theo sáng chế, khía cạnh thứ hai ba của sáng chế, khía cạnh thứ hai tư của sáng chế, hai năm, hai sáu của sáng chế.

Tất cả các kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó thích hợp để thực hành sáng chế đều liên kết đặc hiệu với hPCSK9. Theo các phương án được ưu tiên của khía cạnh bất kỳ của sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là kháng thể tái tổ hợp ở người hoặc mảnh của nó. Theo các phương án cụ thể hơn, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là kháng thể đơn dòng ở người có chiều dài đầy đủ hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với hPCSK9 và trung hòa hoạt tính của PCSK9.

Các mAb có thể sử dụng được trong sáng chế có thể có chiều dài đầy đủ (ví dụ, kháng thể IgG1 hoặc IgG4) hoặc có thể chỉ chứa phần liên kết kháng nguyên (ví dụ, mảnh Fab, $F(ab')_2$ hoặc scFv), và có thể được cải biến để tác động đến tính năng, ví dụ, để loại bỏ các chức năng tác động không cần thiết (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

Theo các phương án được ưu tiên, kháng thể theo sáng chế được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đặc tính sau đây khi dùng cho đối tượng, tốt hơn nếu người hoặc động vật có vú không phải là người và tốt hơn nữa là người:

- làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng từ -25% đến -40% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -25% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -30% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 40 đến 60 mg, tốt hơn nếu khoảng 45 đến 55 mg và tốt hơn nữa nếu khoảng 50 mg với chế độ dùng 2 tuần một lần, E2W,
- làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng từ -50% đến -65% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -40% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -45% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 100 mg E2W,
- làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng từ -60 % đến ít nhất khoảng -75% [ví dụ, ít nhất khoảng -60 %, ít nhất khoảng -65%, ít nhất khoảng -70 hoặc ít nhất khoảng -75%] so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -55% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -60% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 150 mg E2W,
- làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng 40% đến 75% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 28 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài

ít nhất bằng -35% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -40% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 200 mg E4W,

- làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng -50 % đến -75% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 28 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -40% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -45% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 300 mg E4W,
- làm tăng mức HDL cholesterol trong huyết thanh ít nhất bằng 2%, ít nhất bằng 2,5%, ít nhất bằng, 3%, ít nhất bằng 3,5%, ít nhất bằng 4%, ít nhất bằng 4,5%, ít nhất bằng 5% hoặc ít nhất bằng 5,5% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 150 mg E2W,
- ít ảnh hưởng hoặc có ảnh hưởng nhưng không phát hiện thấy đến mức troponin,
- làm tăng một hoặc nhiều thông số sau: tổng mức cholesterol, mức ApoB, mức C không HDL, tỷ lệ Apo-B/ApoA-1,

Kháng thể theo sáng chế có các đặc tính nêu trên tốt hơn nếu được dùng kết hợp với điều trị bằng chất ức chế HMG-CoA reductaza. Các phương án được ưu tiên của chất ức chế HMG-CoA reductaza là được sử dụng kết hợp với kháng thể theo sáng chế và liều và các chế độ dùng của chúng có thể được tìm thấy trong toàn bộ bản mô tả, cụ thể là như được mô tả trong các phương án liên quan đến việc sử dụng trong y tế và phương pháp điều trị.

Theo phương án được ưu tiên khác của kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có một hoặc nhiều đặc tính sau:

- Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.
- Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.
- Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

Theo phương án được ưu tiên khác của kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có một hoặc nhiều đặc tính sau đây:

- khắc phục được hiện tượng kháng statin ở động vật có vú, đặc biệt là ở các động vật gậm nhấm như chuột đồng;
- làm tăng mức biểu hiện LDLR ở động vật có vú, cụ thể là ở các động vật gậm nhấm như chuột đồng;
- làm giảm mức LDL-C huyết thanh ở các động vật gậm nhấm như chuột đồng;
- tác động hiệp đồng làm giảm mức LDL-C kết hợp với dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza, cụ thể là ở các động vật gậm nhấm như chuột đồng, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza, tốt hơn là atorvastatin.

Theo các phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đặc tính sau:

(i) có khả năng làm giảm tổng mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất bằng khoảng từ 25 đến 35% và duy trì tác dụng giảm này trong ít nhất trong 24 ngày so với mức trước dùng, tốt hơn nếu mức giảm tổng mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất khoảng 30-40%;

(ii) có khả năng làm giảm mức LDL trong huyết thanh ít nhất bằng khoảng 65-80% và duy trì tác dụng giảm này trong ít nhất trong 24 ngày so với mức trước dùng;

(iii) có khả năng làm giảm mức triglyxerit trong huyết thanh ít nhất khoảng 25-40% so với mức trước khi dùng;

(iv) có một hoặc nhiều đặc tính (i)-(iii) mà không làm giảm mức HDL cholesterol trong huyết thanh hoặc làm giảm HDL cholesterol trong huyết thanh không lớn hơn 5% so với mức trước khi dùng;

(v) có một hoặc nhiều đặc tính (i)-(iii) và có ít ảnh hưởng hoặc có ảnh hưởng ở mức không phát hiện được đến chức năng gan, như được xác định bằng phép đo ALT và AST.

Theo các phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đặc tính sau đây:

(i) có khả năng làm giảm mức LDL trong huyết thanh ít nhất khoảng 40-70% và duy trì tác dụng giảm này trong ít nhất 60 hoặc 90 ngày so với mức trước dùng;

(ii) có khả năng làm giảm mức triglyxerit trong huyết thanh ít nhất khoảng 25-40% so với mức trước khi dùng;

(iii) không làm giảm mức HDL cholesterol trong huyết thanh hoặc làm giảm HDL cholesterol trong huyết thanh không lớn hơn 5% so với mức trước khi dùng.

Theo một phương án, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được đặc trưng bởi sự liên kết với epitop chứa gốc axit amin 238 của hPCSK9 (SEQ ID NO:755). Theo một phương án cụ thể hơn, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên liên kết với epitop chứa một hoặc nhiều gốc axit amin ở vị trí 238, 153, 159 và 343 của hPCSK9 (SEQ ID NO:755). Theo một phương án cụ thể hơn, kháng thể hoặc mảnh của nó được đặc trưng bởi sự liên kết với epitop không chứa gốc axit amin ở vị trí 192, 194, 197 và/hoặc 237 của SEQ ID NO:755.

Theo một phương án, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được đặc trưng bởi sự liên kết với epitop chứa gốc axit amin 366 của hPCSK9 (SEQ ID NO:755). Theo một phương án cụ thể hơn, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên liên kết với epitop chứa một hoặc nhiều gốc axit amin ở vị trí 147, 366 và 380 của hPCSK9 (SEQ ID NO:755). Theo một phương án cụ thể hơn, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể này được đặc trưng bởi sự liên kết với epitop không chứa gốc axit amin ở vị trí 215 hoặc 238 of SEQ ID NO:755.

Theo một phương án, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa vùng biến đổi của chuỗi nặng (heavy chain variable region - HCVR) được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258, 262, 266, 282, 286, 290, 306, 310, 314, 330, 334, 338, 354, 358, 362, 378, 382, 386, 402, 406, 410, 426, 430, 434, 450, 454, 458, 474, 478, 482, 498, 502, 506, 522, 526, 530, 546, 550, 554, 570, 574, 578, 594, 598, 602, 618, 622, 626, 642, 646, 650, 666, 670, 674, 690, 694, 698, 714, 718, 722, 738 và 742, hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%. Theo một phương án, HCVR chứa trình tự axit amin được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:50, 66, 70, 74, 90, 94, 122, 138, 142, 218, 234, 238, 242, 258, 262, 314, 330 và 334. Theo một phương án cụ thể hơn, HCVR chứa SEQ ID NO:90 hoặc 218.

Theo một phương án, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó còn chứa vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (light chain variable region - LCVR) được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260, 264,

274, 284, 288, 298, 308, 312, 322, 332, 336, 346, 356, 360, 370, 380, 384, 394, 404, 408, 418, 428, 432, 442, 452, 456, 466, 476, 480, 490, 500, 504, 514, 524, 528, 538, 548, 552, 562, 572, 576, 586, 596, 600, 610, 620, 624, 634, 644, 648, 658, 668, 672, 682, 692, 696, 706, 716, 720, 730, 740 và 744, hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%. Theo một phương án, LCVR chứa trình tự axit amin được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO: 58, 68, 72, 82, 92, 96, 130, 140, 144, 226, 236, 240, 250, 260, 264, 322, 332 và 336. Theo một phương án cụ thể hơn, LCVR chứa SEQ ID NO:92 hoặc 226.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa cặp trình tự HCVR và LCVR (HCVR/LCVR) được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/466, 474/476, 478/480, 482/490, 498/500, 502/504, 506/514, 522/524, 526/528, 530/538, 546/548, 550/552, 554/562, 570/572, 574/576, 578/586, 594/596, 598/600, 602/610, 618/620, 622/624, 626/634, 642/644, 646/648, 650/658, 666/668, 670/672, 674/682, 690/692, 694/696, 698/706, 714/716, 718/720, 722/730, 738/740 và 742/744. Theo một phương án, cặp trình tự HCVR và LCVR chứa một trong số SEQ ID NO: 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 122/130, 138/140, 142/144, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 314/322, 330/332 và 334/336. Theo các phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa trình tự axit amin của HCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90 và trình tự axit amin của LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 92. Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa trình tự axit amin của HCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 218 và trình tự axit amin của LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 226.

Theo các phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa vùng CDR3 của chuỗi nặng (heavy chain CDR3 - HCDR3) được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224, 248, 272, 296,

320, 344, 368, 392, 416, 440, 464, 488, 512, 536, 560, 584, 608, 632, 656, 680, 704 và 728, hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%; và vùng CDR3 của chuỗi nhẹ (light chain CDR3 - LCDR3) được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232, 256, 280, 304, 328, 352, 376, 400, 424, 448, 472, 496, 520, 544, 568, 592, 616, 640, 664, 688, 712 và 736, hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%. Theo một phương án, cặp trình tự HCVR3/LCVR3 được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:56/64, 80/88, 128/136, 224/232, 248/256 và 320/328. Theo các phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa vùng HCDR3 như được thể hiện trong SEQ ID NO: 80 và vùng LCDR3 như được thể hiện trong SEQ ID NO: 88. Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa vùng HCDR3 như được thể hiện trong SEQ ID NO: 224 và vùng LCDR3 như được thể hiện trong SEQ ID NO: 232.

Theo phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó còn chứa vùng CDR1 của chuỗi nặng (heavy chain CDR1 - HCDR1) được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:4, 28, 52, 76, 100, 124, 148, 172, 196, 220, 244, 268, 292, 316, 340, 364, 388, 412, 436, 460, 484, 508, 532, 556, 580, 604, 628, 652, 676, 700 và 724, hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%; vùng CDR2 của chuỗi nặng (heavy chain CDR2 - HCDR2) được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:6, 30, 54, 78, 102, 126, 150, 174, 198, 222, 246, 270, 294, 318, 342, 366, 390, 414, 438, 462, 486, 510, 534, 558, 582, 606, 630, 654, 678, 702 và 726, hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%; vùng CDR1 của chuỗi nhẹ (light chain CDR1 - LCDR1) được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:12, 36, 60, 84, 108, 132, 156, 180, 204, 228, 252, 276, 300, 324, 348, 372, 396, 420, 444, 468, 492, 516, 540, 564, 588, 612, 636, 660, 684, 708 và 732, hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%; và vùng CDR2 của chuỗi nặng (light chain CDR2 - LCDR2) được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:14, 38, 62, 86, 110, 134, 158, 182, 206, 230, 254, 278, 302, 326, 350, 374, 398, 422, 446, 470, 494, 518, 542, 566, 590, 614, 638, 662, 686, 710 và 734, hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về

mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%. Theo một phương án, trình tự CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa trình tự được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:52, 54, 56, 60, 62, 64; 76, 78, 80, 84, 86, 88; 124, 126, 128, 132, 134, 136; 220, 222, 224, 228, 230, 232; 244, 246, 248, 252, 254, 256; và 316, 318, 320, 324, 326, 328. Theo các phương án cụ thể hơn, các trình tự CDR chứa SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, 88; hoặc 220, 222, 224, 228, 230, 232. Theo các phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa trình tự axit amin của CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ như được thể hiện trong SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86 và 88. Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa trình tự axit amin của CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ như được thể hiện trong SEQ ID NO: 220, 222, 224, 228, 230 và 232.

Theo phương án liên quan, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa vùng CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ nằm trong cặp trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/466, 474/476, 478/480, 482/490, 498/500, 502/504, 506/514, 522/524, 526/528, 530/538, 546/548, 550/552, 554/562, 570/572, 574/576, 578/586, 594/596, 598/600, 602/610, 618/620, 622/624, 626/634, 642/644, 646/648, 650/658, 666/668, 670/672, 674/682, 690/692, 694/696, 698/706, 714/716, 718/720, 722/730, 738/740 và 742/744. Theo một phương án, các trình tự CDR nằm trong trong HCVR và LCVR được chọn từ các cặp trình tự axit amin bao gồm SEQ ID NO: 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 122/130, 138/140, 142/144, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 314/322, 330/332 và 334/336. Theo các phương án cụ thể hơn, các trình tự CDR nằm trong các trình tự HCVR/LCVR được chọn từ SEQ ID NO: 90/92 hoặc 218/226. Theo các phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92. Theo phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa CDR của

chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 218/226.

Theo một phương án cụ thể, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa HCVR có trình tự SEQ ID NO:90 hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%.

Theo một phương án cụ thể, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó còn chứa LCVR có trình tự SEQ ID NO: 92 hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa trình tự axit amin HCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90 và trình tự axit amin của LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 92.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa HCDR3 có trình tự SEQ ID NO: 80 hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%; và/hoặc LCDR3 có trình tự SEQ ID NO: 88, hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%. Theo một phương án, cặp trình tự HCVR3/LCVR3 là SEQ ID NO:80/88 . Theo các phương án được ưu tiên khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa vùng HCDR3 như được thể hiện trong SEQ ID NO: 80 và vùng LCDR3 như được thể hiện trong SEQ ID NO: 88.

Theo phương án cụ thể khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó còn chứa vùng HCDR1 có trình tự SEQ ID NO: 76, hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%; và/hoặc vùng HCDR2 có trình tự SEQ ID NO: 78 hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%; và/hoặc vùng LCDR1 có trình tự SEQ ID NO: 84 hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%; và/hoặc vùng LCDR2 có trình tự SEQ ID NO: 86, hoặc trình tự gần giống với nó với mức độ giống về mặt trình tự ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98% hoặc ít nhất bằng 99%. Theo một phương án,

trình tự CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chứa trình tự được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, 88. Theo các phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa trình tự axit amin của CDR của chuỗi nặng và chuỗi như được thể hiện trong SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86 và 88.

Theo phương án cụ thể khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa vùng CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ nằm trong cặp trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO: 90/92.

Một phương án cụ thể được ưu tiên đề xuất kháng thể chứa cặp trình tự HCVR/LCVR có trình tự SEQ ID NO: 90/92 và/hoặc trình tự CDR có trình tự SEQ ID NO: 76, 78, 80 và/hoặc trình tự CDR có trình tự SEQ ID NO: 84, 86, 88. Một phương án cụ thể được ưu tiên khác đề xuất kháng thể chứa cặp trình tự HCVR/LCVR có trình tự SEQ ID NO: 90/92 và các trình tự CDR có trình tự SEQ ID NO: 76, 78, 80 và các trình tự CDR có trình tự SEQ ID NO: 84, 86, 88 ("316P").

Theo một phương án, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa HCVR được mã hóa bởi trình tự axit nucleic được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO: 1, 17, 21, 25, 41, 45, 49, 65, 69, 73, 89, 93, 97, 113, 117, 121, 137, 141, 145, 161, 165, 169, 185, 189, 193, 209, 213, 217, 233, 237, 241, 257, 261, 265, 281, 285, 289, 305, 309, 313, 329, 333, 337, 353, 357, 361, 377, 381, 385, 401, 405, 409, 425, 429, 433, 449, 453, 457, 473, 477, 481, 497, 501, 505, 521, 525, 529, 545, 549, 553, 569, 573, 577, 593, 597, 601, 617, 621, 625, 641, 645, 649, 665, 669, 673, 689, 693, 697, 713, 717, 721, 737 và 741, hoặc trình tự gần giống với nó có mức giống ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98%, hoặc ít nhất bằng 99%. Theo một phương án, HCVR được mã hóa bởi trình tự axit nucleic được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO: 49, 65, 69, 73, 89, 93, 121, 137, 141, 217, 233, 237, 241, 257, 261, 313, 329 và 333. Theo các phương án cụ thể hơn, HCVR được mã hóa bởi trình tự axit nucleic được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO: 89 và 217.

Theo một phương án, kháng thể hoặc mảnh của nó còn chứa LCVR được mã hóa bởi trình tự axit nucleic được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO: 9, 19, 23, 33, 43, 47, 57, 67, 71, 81, 91, 95, 105, 115, 119, 129, 139, 143, 153, 163, 167, 177, 187, 191, 201, 211, 215, 225, 235, 239, 249, 259, 263, 273, 283, 287, 297, 307, 311, 321, 331, 335, 345, 355, 359, 369, 379, 383, 393, 403, 407, 417, 427, 431, 441, 451, 455, 465, 475, 479, 489, 499, 503, 513, 523, 527, 537, 547, 551, 561, 571, 575, 585, 595, 599, 609, 619, 623,

633, 643, 647, 657, 667, 671, 681, 691, 695, 705, 715, 719, 729, 739 và 743, hoặc trình tự gần giống với nó có mức giống ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98%, hoặc ít nhất bằng 99%. Theo một phương án, LCVR được mã hóa bởi trình tự axit nucleic được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO: 57, 67, 71, 81, 91, 95, 129, 139, 143, 225, 235, 239, 249, 259, 263, 321, 331 và 335. Theo các phương án cụ thể hơn, LCVR được mã hóa bởi trình tự axit nucleic được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO: 91 và 225.

Theo một phương án, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa vùng HCDR3 được mã hóa bởi trình tự nucleotit được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223, 247, 271, 295, 319, 343, 367, 391, 415, 439, 463, 487, 511, 535, 559, 583, 607, 631, 655, 679, 703 và 727, hoặc trình tự gần giống với nó có mức giống ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98%, hoặc ít nhất bằng 99%; và vùng LCDR3 được mã hóa bởi trình tự nucleotit được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO: 15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231, 255, 279, 303, 327, 351, 375, 399, 423, 447, 471, 495, 519, 543, 567, 591, 615, 639, 663, 687, 711 và 735, hoặc trình tự gần giống với nó có mức giống ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98%, hoặc ít nhất bằng 99%. Theo một phương án, HCDR3 và LCDR3 chứa cặp trình tự được mã hóa bởi trình tự axit nucleic SEQ ID NO: 55/63, 79/87, 127/135, 223/231, 247/255 và 319/327, tương ứng. Theo các phương án cụ thể hơn, HCDR3 và LCDR3 chứa cặp trình tự được mã hóa bởi trình tự axit nucleic SEQ ID NO: 79/87 và 223/231.

Theo phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó còn chứa: vùng HCDR1 được mã hóa bởi trình tự nucleotit được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO: 3, 27, 51, 75, 99, 123, 147, 171, 195, 219, 243, 267, 291, 315, 339, 363, 387, 411, 435, 459, 483, 507, 531, 555, 579, 603, 627, 651, 675, 699 và 723, hoặc trình tự gần giống với nó có mức giống ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98%, hoặc ít nhất bằng 99%; an HCDR2 domain được mã hóa bởi trình tự nucleotit được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:5, 29, 53, 77, 101, 125, 149, 173, 197, 221, 245, 269, 293, 317, 341, 365, 389, 413, 437, 461, 485, 509, 533, 557, 581, 605, 629, 653, 677, 701 và 725, hoặc trình tự gần giống với nó có mức giống ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98%, hoặc ít nhất bằng 99%; vùng LCDR1 được mã hóa bởi trình tự nucleotit được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO: 11, 35, 59, 83, 107, 131, 155, 179, 203,

227, 251, 275, 299, 323, 347, 371, 395, 419, 443, 467, 491, 515, 539, 563, 587, 611, 635, 659, 683, 707 và 731, hoặc trình tự gần giống với nó có mức giống ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98%, hoặc ít nhất bằng 99%; và vùng LCDR2 được mã hóa bởi trình tự nucleotit được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO: 13, 37, 61, 85, 109, 133, 157, 181, 205, 229, 253, 277, 301, 325, 349, 373, 397, 421, 445, 469, 493, 517, 541, 565, 589, 613, 637, 661, 685, 709 và 733, hoặc trình tự gần giống với nó có mức giống ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 98%, hoặc ít nhất bằng 99%. Theo một phương án, trình tự CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được mã hóa bởi trình tự axit nucleic SEQ ID NO: 51, 53, 55, 59, 61, 63; 75, 77, 79, 83, 85, 87; 123, 125, 127, 131, 133, 135; 219, 221, 223, 227, 229, 231; 243, 245, 247, 251, 253, 255; và 315, 317, 319, 323, 325, 327. Theo các phương án cụ thể hơn, trình tự CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được mã hóa bởi trình tự axit nucleic SEQ ID NO: 75, 77, 79, 83, 85, 87; và 219, 221, 223, 227, 229, 231.

Theo phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa HCDR3 và an LCDR3, trong đó HCDR3 chứa trình tự axit amin có công thức X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18} - X^{19} - X^{20} (SEQ ID NO:747), trong đó X^1 là Ala, X^2 là Arg hoặc Lys, X^3 là Asp, X^4 là Ser hoặc Ile, X^5 là Asn hoặc Val, X^6 là Leu hoặc Trp, X^7 là Gly hoặc Met, X^8 là Asn hoặc Val, X^9 là Phe hoặc Tyr, X^{10} là Asp, X^{11} là Leu hoặc Met, X^{12} là Asp hoặc không có mặt, X^{13} là Tyr hoặc không có mặt, X^{14} là Tyr hoặc không có mặt, X^{15} là Tyr hoặc không có mặt, X^{16} là Tyr hoặc không có mặt, X^{17} là Gly hoặc không có mặt, X^{18} là Met hoặc không có mặt, X^{19} là Asp hoặc không có mặt, và X^{20} là Val hoặc không có mặt; và LCDR3 chứa trình tự axit amin có công thức X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 (SEQ ID NO:750), trong đó X^1 là Gln hoặc Met, X^2 là Gln, X^3 là Tyr hoặc Thr, X^4 là Tyr hoặc Leu, X^5 là Thr hoặc Gln, X^6 là Thr, X^7 là Pro, X^8 là Tyr hoặc Leu, và X^9 là Thr.

Theo phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó còn chứa trình tự HCDR1 có công thức X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 (SEQ ID NO:745), trong đó X^1 là Gly, X^2 là Phe, X^3 là Thr, X^4 là Phe, X^5 là Ser hoặc Asn, X^6 là Ser hoặc Asn, X^7 là Tyr hoặc His, và X^8 là Ala hoặc Trp; trình tự HCDR2 có công thức X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 (SEQ ID NO:746), trong đó X^1 là Ile, X^2 là Ser hoặc Asn, X^3 là Gly hoặc Gln, X^4 là Asp hoặc Ser, X^5 là Gly, X^6 là Ser hoặc Gly, X^7 là Thr hoặc Glu, và X^8 là Thr hoặc Lys; trình tự LCDR1 có công thức X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6

- X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} (SEQ ID NO:748) trong đó X^1 là Gln, X^2 là Ser, X^3 là Val hoặc Leu, X^4 là Leu, X^5 là His hoặc Tyr, X^6 là Arg hoặc Ser, X^7 là Ser hoặc Asn, X^8 là Asn hoặc Gly, X^9 là Asn, X^{10} là Arg hoặc Asn, X^{11} là Asn hoặc Tyr, và X^{12} là Phe hoặc không có mặt; trình tự LCDR2 có công thức X^1 - X^2 - X^3 (SEQ ID NO:749) trong đó X^1 là Trp hoặc Leu, X^2 là Ala hoặc Gly, và X^3 là Ser.

Theo phương án khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là kháng thể kháng PCSK9 ở người hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa HCVR được mã hóa bởi các mảnh trình tự nucleotit thu được từ trình tự dòng mầm V_H, D_H và J_H, và LCVR được mã hóa bởi các mảnh trình tự nucleotit thu được từ trình tự dòng mầm V_K và J_K, trong đó trình tự dòng mầm là (a) mảnh gen V_H 3-23, mảnh gen D_H 7-27, mảnh gen J_H 2, mảnh gen V_K 4-1 và mảnh gen J_K 2; hoặc (b) mảnh gen V_H 3-7, mảnh gen D_H 2-8, mảnh gen J_H 6, mảnh gen V_K 2-28 và mảnh gen J_K 4.

Theo các phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với cùng epitop trên hPCSK9 với kháng thể chứa trình tự axit amin CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ như được thể hiện trong SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, và 88 hoặc như được thể hiện trong SEQ ID NO: 220, 222, 224, 228, 230 và 232.

Theo các phương án được ưu tiên, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 với kháng thể chứa trình tự axit amin CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ như được thể hiện trong SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, và 88 hoặc như được thể hiện trong SEQ ID NO: 220, 222, 224, 228, 230 và 232.

Sáng chế cũng bao gồm kháng thể kháng-PCSK9 có mô hình glycosyl hóa đã cải biến. Trong một số ứng dụng, việc cải biến để loại bỏ các vị trí glycosyl hóa không mong muốn có thể có ích, ví dụ, loại bỏ nhóm fucoza để làm tăng chức năng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody dependent cellular cytotoxicity - ADCC) (xem tài liệu: Shield et al. (2002) JBC 277:26733). Trong các ứng dụng khác, việc cải biến bằng cách galactosyl hóa có thể được tạo ra để cải biến tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (complement dependent cytotoxicity - CDC).

Một số trình tự được ưu tiên liên quan đến các kháng thể được ưu tiên để thực hành sáng chế:

SEQ ID NO: 76: Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala

SEQ ID NO:78: Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr

SEQ ID NO: 80: Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu

SEQ ID NO: 84: Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Arg Asn Phe

SEQ ID NO: 86: Trp Ala Ser

SEQ ID NO: 88: Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr

SEQ ID NO: 90:

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

SEQ ID NO:92:

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

SEQ ID NO: 755 (hPCSK9):

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

```
145                 150                 155                 160
Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly
                165                 170                 175
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
            180                 185                 190
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val
        195                 200                 205
Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
    210                 215                 220
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
225                 230                 235                 240
Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
                245                 250                 255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
            260                 265                 270
Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
        275                 280                 285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
    290                 295                 300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305                 310                 315                 320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
                325                 330                 335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
            340                 345                 350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
        355                 360                 365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly
    370                 375                 380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385                 390                 395                 400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
                405                 410                 415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
            420                 425                 430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
        435                 440                 445
His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
    450                 455                 460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Pro Asp
465                 470                 475                 480
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
                485                 490                 495
Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His
            500                 505                 510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
        515                 520                 525
Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala
    530                 535                 540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545                 550                 555                 560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
                565                 570                 575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
            580                 585                 590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
        595                 600                 605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val
    610                 615                 620
Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
625                 630                 635                 640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
                645                 650                 655
```

```
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly Ala Val
            660                 665                 670
Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser
        675                 680                 685
Gln Glu Leu Gln
    690
```

Tạo ra kháng thể người

Các phương pháp tạo ra kháng thể người ở chuột nhắt chuyển gen là đã biết (xem, ví dụ, US 6,596,541, Regeneron Pharmaceuticals, VELOCIMMUNE™). Công nghệ VELOCIMMUNE™ liên quan đến việc tạo ra chuột chuyển gen có hệ gen chứa vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ liên kết động với các locus trong vùng cố định nội sinh ở chuột nhắt sao cho chuột này sản xuất kháng thể chứa vùng biến đổi ở người và vùng cố định ở chuột nhắt đáp ứng với việc kích thích bằng kháng nguyên. ADN mã hóa vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể được phân lập và liên kết động với ADN mã hóa vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. ADN này sau đó được biểu hiện trong tế bào có khả năng biểu hiện kháng thể người đầy đủ. Theo phương án cụ thể, tế bào này là tế bào CHO.

Kháng thể có thể hữu ích trong điều trị nhờ khả năng phong bế tương tác phối tử thụ thể hoặc ức chế tương tác của thành phần thụ thể, hơn là tiêu diệt tế bào thông qua việc cố định bổ thể và sự tham gia vào CDC, hoặc tiêu diệt các tế bào nhờ ADCC. Do đó, vùng cố định của kháng thể rất quan trọng đối với khả năng cố định bổ thể và tính gây độc tế bào phụ thuộc tế bào của kháng thể. Do đó, isotyp của kháng thể có thể được chọn dựa trên mục đích dùng kháng thể để điều chỉnh tính gây độc tế bào.

Kháng thể người có thể tồn tại ở hai dạng có dị tính ở vùng khớp. Ở dạng thứ nhất, phân tử kháng thể chứa cấu trúc bốn chuỗi ổn định có khối lượng khoảng 150-160 kDa, trong đó các dime được giữ liên kết với nhau bằng liên kết disulfua liên chuỗi nằm trong chuỗi nặng. Ở dạng thứ hai, các dime không liên kết thông qua liên kết disulfua liên chuỗi và phân tử có khối lượng 75-80 kDa được tạo ra từ chuỗi nặng và chuỗi nhẹ liên kết với nhau bằng liên kết đồng hóa trị (bán kháng thể). Các dạng này rất khó để phân tách ngay cả sau khi tinh chế bằng ái lực.

Số lần xuất hiện dạng thứ hai ở các isotyp IgG nguyên vẹn là khác nhau do, nhưng không chỉ bị giới hạn ở, sự khác nhau về mặt cấu trúc đi kèm với isotyp vùng khớp của kháng thể. Sự thay thế đơn axit amin trong vùng khớp của khớp IgG4 người có thể làm giảm đáng kể số lần xuất hiện của dạng thứ hai (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) xuống mức thường quan sát được khi sử dụng khớp IgG1 người.

Sáng chế cũng bao gồm kháng thể có một hoặc nhiều đột biến trong vùng khớp, vùng CH2 hoặc CH3 mà có thể được kỳ vọng, ví dụ, trong sản xuất, cải thiện hiệu suất của dạng kháng thể mong muốn.

Thông thường, chuột VELOCIMMUNE™ được thử bằng kháng nguyên quan tâm và các tế bào lympho (như các tế bào B) được thu hồi từ chuột biểu hiện kháng thể này. Các tế bào lympho này có thể được dung hợp với dòng tế bào u tủy để tạo ra dòng tế bào lai bất tử, và dòng tế bào lai này được sàng lọc và chọn để xác định dòng tế bào lai tạo ra kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên quan tâm. ADN mã hóa vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có thể được phân tách và cho liên kết với vùng biến đổi có isotyp mong muốn của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Protein kháng thể này có thể được tạo ra trong tế bào, như tế bào CHO. Theo cách khác, ADN mã hóa kháng thể khảm đặc hiệu kháng nguyên hoặc vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có thể được tách trực tiếp từ các lympho bào đặc hiệu kháng nguyên.

Ban đầu, kháng thể khảm có ái lực cao được tách ra có vùng biến đổi ở người và vùng cố định ở chuột nhắt. Như được mô tả ở đây, kháng thể được phân tích đặc tính và chọn theo đặc tính mong muốn, bao gồm ái lực, độ chọn lọc, epitop, v.v.. Vùng cố định ở chuột nhắt được thay thế bằng vùng cố định mong muốn ở người để tạo ra kháng thể người có chiều dài đầy đủ theo sáng chế, ví dụ, IgG1 hoặc IgG4 kiểu dại hoặc được cải biến (ví dụ, SEQ ID NO:751, 752, 753). Khi vùng cố định được chọn có thể thay đổi theo mục đích sử dụng cụ thể thì đặc tính liên kết với kháng thể với ái lực cao và tính đặc hiệu đích nằm trong vùng biến đổi.

Lập bản đồ epitop và công nghệ liên quan

Để sàng lọc kháng thể liên kết với một epitop cụ thể (ví dụ, các kháng thể ức chế liên kết của IgE với thụ thể có ái lực cao của nó), thử nghiệm liên kết ngang thông thường như thử nghiệm được mô tả trong tài liệu: Antibodies, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY) có thể được thực hiện. Các phương pháp khác bao gồm đột biến quét alanin, thấm peptit (Reineke (2004) Methods Mol Biol 248:443-63) (được đưa vào đây bằng cách viện dẫn), hoặc phân tích phân cắt peptit. Ngoài ra, các phương pháp như cắt epitop, chiết epitop và cải biến hóa học các kháng nguyên có thể được sử dụng (Tomer (2000) Protein Science 9: 487-496) (được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Thuật ngữ "epitop" chỉ vị trí trên kháng nguyên đáp ứng với tế bào B và/hoặc T. Các epitop đáp ứng với tế bào B có thể được tạo ra từ cả các axit amin liền kề lẫn không liền kề được ghép với nhau bằng nếp gấp bậc ba của protein. Các epitop được tạo ra từ các axit amin liền kề thường được giữ lại khi tiếp xúc với dung môi làm biến tính, trong khi đó các epitop được tạo ra bằng cách gấp nếp bậc ba thường mất đi khi xử lý bằng dung môi làm biến tính. Một epitop thường chứa ít nhất là 3, và thông thường, ít nhất là 5 hoặc 8-10 axit amin trong cấu dạng không gian đặc trưng.

Việc lập profin được hỗ trợ bằng cải biến (Modification - Assisted Profiling - MAP), cũng được biết là lập profin kháng thể dựa trên cấu trúc kháng nguyên (Antigen Structure -based Antibody Profiling (ASAP) là một phương pháp phân loại một số lượng lớn các kháng thể đơn dòng (mAb) được định hướng vào cùng một kháng nguyên theo tính tương tự của profin liên kết của từng kháng thể với bề mặt kháng nguyên đã được cải biến hóa học hoặc bằng enzym (US 2004/0101920, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Mỗi nhóm có thể phản ánh một epitop đặc trưng khác với hoặc chồng lấp một phần lên epitop được nêu trong nhóm khác. Công nghệ này cũng cho phép sàng lọc nhanh các mAb giống nhau về mặt di truyền, sao cho việc phân tích đặc tính có thể tập trung vào các mAb khác nhau về mặt di truyền. Khi được áp dụng cho việc sàng lọc thể lai, MAP có thể hỗ trợ việc xác định các dòng tế bào lai thể hiếm mà tạo ra mAb có đặc tính mong muốn. MAP có thể được sử dụng để phân loại mAb kháng PCSK9 theo sáng chế thành các nhóm mAb liên kết với các epitop khác nhau.

Theo các phương án khác nhau, kháng thể kháng hPCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể liên kết với epitop trong vùng xúc tác, từ khoảng gốc 153 đến 425 của SEQ ID NO:755); cụ thể hơn, epitop từ khoảng gốc 153 đến 250 hoặc từ khoảng gốc 250 đến 425; cụ thể hơn, kháng thể hoặc mảnh của kháng thể theo sáng chế liên kết với epitop trong mảnh này từ khoảng gốc 153 đến 208, từ khoảng gốc 200 đến 260, từ khoảng gốc 250 đến 300, từ khoảng gốc 275 đến 325, từ khoảng gốc 300 đến 360, từ khoảng gốc 350 đến 400, và/hoặc từ khoảng gốc 375 đến 425.

Theo các phương án khác nhau, kháng thể kháng hPCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể liên kết với epitop trong vùng propeptit (các gốc từ 31 đến 152 của SEQ ID NO:755); cụ thể hơn, epitop từ khoảng gốc 31 đến gốc 90 hoặc từ khoảng gốc 90 đến gốc 152; cụ thể hơn, kháng thể hoặc mảnh của kháng thể theo sáng chế liên kết với epitop trong mảnh này từ khoảng gốc 31 đến gốc 60, từ khoảng gốc 60

đến gốc 90, từ khoảng gốc 85 đến gốc 110, từ khoảng gốc 100 đến gốc 130, từ khoảng gốc 125 đến gốc 150, từ khoảng gốc 135 đến gốc 152, và/hoặc từ khoảng gốc 140 đến gốc 152.

Theo một số phương án, kháng thể kháng hPCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể liên kết với epitop trong vùng tận cùng C, (các gốc từ 426 đến 692 của SEQ ID NO:755); cụ thể hơn, epitop từ khoảng gốc 426 đến gốc 570 hoặc từ khoảng gốc 570 đến gốc 692; cụ thể hơn, kháng thể hoặc mảnh của kháng thể theo sáng chế liên kết với epitop trong mảnh này từ khoảng gốc 450 đến gốc 500, từ khoảng gốc 500 đến gốc 550, từ khoảng gốc 550 đến gốc 600, và/hoặc từ khoảng gốc 600 đến gốc 692.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc mảnh của kháng thể liên kết với epitop mà bao gồm nhiều hơn một trong số các epitop đã được liệt kê trong vùng xác tác, vùng propeptit hoặc vùng tận cùng C, và/hoặc trong hai hoặc ba vùng khác nhau (ví dụ, các epitop trong vùng xác tác và vùng tận cùng C, hoặc trong vùng propeptit và vùng xúc tác, hoặc trong trong vùng propeptit, xúc tác và tận cùng C.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên liên kết với epitop trên hPCSK9 chứa gốc axit amin 238 của hPCSK9 (SEQ ID NO:755). Các kết quả thử nghiệm (xem US 2010/0166768) cho thấy khi D238 được gây đột biến, thì K_D của mAb 316P biểu thị ái lực liên kết giảm nhiều hơn 400 lần (từ ~1 $x10^{-9}$ M đến ~410 $x10^{-9}$ M) và $T_{1/2}$ giảm nhiều hơn 30 lần (từ ~37 xuống ~1 min). Theo một phương án cụ thể, đột biến là D238R. Theo các phương án cụ thể, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế liên kết với epitop của hPCSK9 chứa hai gốc axit amin hoặc nhiều hơn ở vị trí 153, 159, 238 và 343.

Như đã nêu (xem US 2010/0166768), đột biến ở gốc axit amin 153, 159 hoặc 343 làm giảm ái lực khoảng 5 đến 10 lần hoặc rút ngắn $T_{1/2}$ ở mức tương tự. Theo các phương án cụ thể, đột biến này là S153R, E159R và/hoặc D343R.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên liên kết với epitop trên hPCSK9 chứa axit amin gốc 366 of hPCSK9 (SEQ ID NO:755). Các kết quả thử nghiệm (xem US 2010/0166768) cho thấy khi E366 bị đột biến thì ái lực của mAb 300N giảm khoảng 50 lần (từ ~0,7 $x10^{-9}$ M xuống ~36 $x10^{-9}$ M) và rút ngắn $T_{1/2}$ ở mức tương tự (từ ~120 xuống ~2 phút). Theo một phương án cụ thể, đột biến này là E366K.

Sáng chế bao gồm kháng thể kháng-PCSK9 liên kết với cùng epitop với kháng thể đặc hiệu ví dụ bất kỳ được mô tả ở đây. Ngược lại sáng chế cũng bao gồm kháng thể

kháng-PCSK9 cạnh tranh liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh của PCSK9 với kháng thể đặc hiệu ví dụ bất kỳ được mô tả ở đây.

Người có kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng xác định được rằng kháng thể có liên kết với cùng epitop, hoặc cạnh tranh liên kết với kháng thể kháng PCSK9 tham chiếu hay không bằng cách sử dụng phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, để xác định kháng thể thử nghiệm có liên kết với cùng epitop với kháng thể kháng PCSK9 tham chiếu theo sáng chế hay không, kháng thể tham chiếu được cho liên kết với protein hoặc peptit PCSK9 trong điều kiện bão hòa liên kết. Sau đó, đánh giá khả năng liên kết của kháng thể thử nghiệm với phân tử PCSK9. Nếu kháng thể thử nghiệm có khả năng liên kết đặc hiệu với PCSK9 sau khi làm bão hòa liên kết bằng kháng thể kháng PCSK9 tham chiếu, có thể kết luận rằng kháng thể thử nghiệm liên kết với epitop khác với kháng thể PCSK9. Mặt khác, nếu kháng thể thử nghiệm không có kháng nguyên liên kết phân tử PCSK9 sau khi làm bão hòa liên kết bằng kháng thể PCSK9 tham chiếu, thì kháng thể thử nghiệm có thể liên kết với cùng epitop liên kết với kháng thể PCSK9 tham chiếu theo sáng chế.

Để xác định xem kháng thể có cạnh tranh liên kết với kháng thể PCSK9 tham chiếu, phương pháp liên kết đã mô tả ở trên được tiến hành theo hai hướng: hướng thứ nhất, kháng thể tham chiếu được cho liên kết với phân tử PCSK9 trong điều kiện bão hòa liên kết, sau đó đánh giá liên kết của kháng thể thử nghiệm với phân tử PCSK9. Theo hướng thứ hai, kháng thể thử nghiệm được cho liên kết với phân tử PCSK9 trong điều kiện bão hòa liên kết, sau đó đánh giá liên kết của kháng thể tham chiếu với phân tử PCSK9. Nếu theo cả hai hướng thì, chỉ có khía cạnh đầu tiên (bão hòa liên kết), đó là kháng thể có khả năng liên kết với phân tử PCSK9, thì kết luận rằng kháng thể thử nghiệm và kháng thể tham chiếu có sự cạnh tranh liên kết đặc hiệu với PCSK9. Người có kỹ năng bình thường trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng, một kháng thể cạnh tranh liên kết với kháng thể tham chiếu có thể không nhất thiết phải liên kết với cùng epitop với kháng thể tham chiếu, nhưng có thể cản trở không gian liên kết của kháng thể tham chiếu bằng cách liên kết với epitop chồng lấp hoặc liền kề.

Hai kháng thể liên kết với cùng một epitop hoặc các epitop chồng lấn nếu mỗi kháng thể ức chế hoàn toàn (phong bế) liên kết của kháng thể khác với kháng nguyên. Một kháng thể lớn hơn 1-, 5-, 10-, 20- hoặc 100 lần kháng thể còn lại sẽ ức chế liên kết của kháng thể còn lại ít nhất là 50% nhưng tốt hơn là 75%, 90% hoặc thậm chí là 99%

như được xác định trong thử nghiệm liên kết cạnh tranh (xem, ví dụ, Junghans et al., Cancer Res. 1990 50:1495-1502). Theo cách khác, hai kháng thể có cùng epitop nếu gần như tất cả các đột biến axit amin trong kháng nguyên mà làm giảm hoặc loại bỏ liên kết của một kháng thể sẽ làm giảm hoặc loại bỏ liên kết của kháng thể còn lại. Hai kháng thể có các epitop chồng lấn nếu một số đột biến axit amin mà làm giảm hoặc loại bỏ liên kết của một kháng thể sẽ làm giảm hoặc loại bỏ liên kết của kháng thể còn lại.

Thử nghiệm thông thường khác (*ví dụ,* đột biến peptit và phân tích liên kết) sau đó có thể được tiến hành để xác nhận việc thiếu liên kết quan sát được của kháng thể thử nghiệm thực tế là do liên kết với cùng epitop với kháng thể tham chiếu hoặc nếu việc cản trở không gian (hoặc hiện tượng khác) làm cho việc thiếu liên kết quan sát được này. Các thử nghiệm loại này có thể được tiến hành sử dụng ELISA, RIA, cộng hưởng plasmon bề mặt, đo dòng tế bào hoặc thử nghiệm liên kết kháng thể định lượng hoặc định tính sẵn có trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế bao gồm kháng thể PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể liên kết với protein PCSK9 có trình tự SEQ ID NO:755, trong đó liên kết giữa kháng thể hoặc mảnh của nó với PCSK9 và biến thể của protein PCSK9 thấp hơn 50% liên kết giữa kháng thể hoặc mảnh của nó và protein PCSK9 có trình tự SEQ ID NO:755. Theo một phương án cụ thể, biến thể của protein PCSK9 chứa ít nhất một đột biến gốc ở vị trí được chọn trong nhóm bao gồm 153, 159, 238 và 343. Theo một phương án cụ thể hơn, ít nhất một đột biến là S153R, E159R, D238R, và/hoặc D343R. Theo phương án cụ thể khác, biến thể của protein PCSK9 chứa ít nhất một đột biến gốc ở vị trí được chọn trong nhóm bao gồm 366. Theo một phương án cụ thể, biến thể của protein PCSK9 chứa ít nhất bằng một đột biến gốc ở vị trí được chọn trong nhóm bao gồm 147, 366 và 380. Theo một phương án cụ thể hơn, đột biến này là S147F, E366K và V380M.

Các thể tiếp hợp miễn dịch

Sáng chế bao gồm kháng thể đơn dòng kháng PCSK9 người được tiếp hợp với nhóm có tác dụng điều trị ("thể tiếp hợp miễn dịch"), như chất gây độc tế bào, dược chất dùng trong hóa trị liệu, chất ức chế miễn dịch hoặc đồng vị phóng xạ. Các chất gây độc tế bào bao gồm chất bất kỳ gây hại cho tế bào. Ví dụ về các chất gây độc tế bào và dược chất dùng trong hóa trị liệu thích hợp để tạo ra các thể tiếp hợp miễn dịch là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, xem ví dụ, WO 05/103081.

Đặc hiệu kép

Kháng thể theo sáng chế có thể có tính đặc hiệu đơn, đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu. Các mAb đa đặc hiệu có thể đặc hiệu với nhiều epitop khác nhau của một polypeptit đích hoặc có thể chứa các vùng liên kết kháng nguyên đặc hiệu với nhiều hơn một polypeptit. Xem, ví dụ, Tutt et al. (1991) J. Immunol. 147:60-69. Các mAb kháng PCSK9 người có thể được cho liên kết hoặc đồng biểu hiện với phân tử chức năng khác, ví dụ, peptit hoặc protein khác. Ví dụ, kháng thể hoặc mảnh của nó có thể được cho liên kết chức năng (ví dụ, bằng cách kết hợp hóa học, dung hợp gen, kết hợp không đồng hóa trị hoặc theo cách khác) với một hoặc nhiều thực thể phân tử khác, như kháng thể khác hoặc mảnh của kháng thể, để tạo ra kháng thể đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu có tính đặc hiệu liên kết hai.

Ví dụ về dạng kháng thể đặc hiệu kép có thể được sử dụng trong nội dung sáng chế liên quan đến việc sử dụng vùng CH3 thứ nhất của globulin miễn dịch (immunoglobulin - (Ig) và vùng CH3 thứ hai của globulin miễn dịch, trong đó vùng CH3 thứ nhất và thứ hai của Ig khác nhau ít nhất một axit amin, và trong đó việc khác nhau ít nhất một axit amin làm giảm khả năng liên kết của kháng thể đặc hiệu kép với protein A so với kháng thể đặc hiệu kéo không có sự khác nhau về axit amin. Theo một phương án, vùng CH3 thứ nhất của globulin miễn dịch liên kết với protein A và vùng CH3 thứ hai của globulin miễn dịch chứa đột biến mà làm giảm hoặc loại bỏ liên kết của protein A như cải biến H95R (bằng cách đánh số exon theo hệ thống IMGT; H435R bằng cách đánh số theo hệ thống EU). Vùng CH3 có thể còn chứa cải biến Y96F (theo IMGT; Y436F theo EU). Các cải biến khác có thể phát hiện được trong vùng CH3 thứ hai bao gồm: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M, và V82I (theo IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, và V422I theo EU) trong trường hợp kháng thể IgG1; N44S, K52N, và V82I (IMGT; N384S, K392N, và V422I by EU) trong trường hợp kháng thể IgG2; và Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q, và V82I (theo IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q, và V422I theo EU) trong trường hợp kháng thể IgG4. Các cải biến trên dạng kháng thể đặc hiệu kép được mô tả ở trên cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các tương đương sinh học

Kháng thể kháng-PCSK9 và mảnh của kháng thể theo sáng chế bao gồm các protein có trình tự axit amin thay đổi theo từng mAb được mô tả nhưng chúng vẫn giữ lại

được khả năng liên kết đặc hiệu với PCSK9 người. Các biến thể này của mAb và mảnh của kháng thể này chứa một hoặc nhiều đoạn bổ sung, đoạn loại bỏ, hoặc thay thế axit amin so với trình tự gốc, nhưng chúng vẫn biểu hiện hoạt tính sinh học gần như tương đương với hoạt tính sinh học của các mAb đã mô tả. Ngược lại, trình tự ADN mã hóa kháng thể PCSK9 theo sáng chế bao gồm trình tự chứa một hoặc nhiều một hoặc nhiều đoạn bổ sung, đoạn loại bỏ, hoặc thay thế nucleotit so với trình tự gốc, nhưng chúng vẫn mã hóa kháng thể PCSK9 hoặc mảnh của kháng thể này mà gần như tương đương sinh học với kháng thể PCSK9 hoặc mảnh của kháng thể này theo sáng chế. Ví dụ về các trình tự axit amin và ADN cải biến đã được thảo luận ở trên.

Hai protein hoặc kháng thể liên kết kháng nguyên được coi là tương đương sinh học với nhau nếu, ví dụ, chúng là các tương đương dược học hoặc là các thay thế dược học có tốc độ và mức độ hấp thu không có nhiều khác biệt khi được dùng với liều ở cùng số mol trong các điều kiện thử nghiệm tương tự nhau, ở dạng liều đơn hoặc đa liều. Một số kháng thể sẽ được coi là các tương đương sinh học hoặc các thay thế dược học nếu chúng tương đương về mức độ hấp thụ nhưng không tương đương về tốc độ hấp thu chúng và ngoài ra, chúng còn được coi là tương đương sinh học vì sự khác nhau trong tốc độ hấp thu nằm ngoài mong muốn và nó được phản ánh trong nhãn sản phẩm, không nhất thiết phải thu được nồng độ dược chất hiệu quả trong cơ thể, khi, ví dụ sử dụng thường xuyên, và được coi là không có ý nghĩa trong y học đối với một sản phẩm thuốc cụ thể được nghiên cứu. Theo một phương án, hai protein liên kết với kháng nguyên được coi là tương đương sinh học khi không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về độ an toàn, độ tinh khiết và hoạt lực giữa chúng.

Theo một phương án, hai protein liên kết kháng nguyên được coi là tương đương sinh học khi một bệnh nhân có thể chuyển qua dùng một hoặc nhiều giữa sản phẩm tham chiếu và sản phẩm sinh học mà không làm tăng nguy cơ xuất hiện các tác dụng phụ, kể cả sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về tính sinh miễn dịch hoặc hiệu quả bị giảm đi so với việc tiếp tục sử dụng sản phẩm cũ mà không chuyển sang sản phẩm mới.

Theo một phương án, hai protein liên kết kháng nguyên được coi là tương đương sinh học nếu chúng đều tác động bằng cơ chế hoặc các cơ chế tác động thông thường trong điều kiện hoặc các điều kiện sử dụng ở mức các cơ chế này đã biết.

Tính tương đương sinh học có thể chứng minh được bằng phương pháp *in vivo* và *in vitro*. Các phương pháp xác định tính tương đương sinh học bao gồm, ví dụ, (a) thử

nghiệm *in vivo* ở người và động vật có vú khác, trong đó nồng độ kháng thể hoặc chất chuyển hóa của nó được đo trong máu, huyết tương, huyết thanh hoặc dịch sinh học khác, dưới dạng hàm của thời gian; (b) thử nghiệm *in vitro* liên hệ với và là dự báo thích hợp cho số liệu về độ sinh khả dụng *in vivo* ở người; (c) thử nghiệm *in vivo* ở người và động vật có vú khác, trong đó tác dụng dược lý tức thời thích hợp của kháng thể (hoặc đích của nó) được xác định dưới dạng hàm của thời gian; và (d) trong thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát chặt chẽ để xác định được độ an toàn, hiệu lực hoặc độ sinh khả dụng hoặc tương đương sinh học của kháng thể.

Các biến thể tương đương sinh học của kháng thể kháng-PCSK9 theo sáng chế có thể được tạo cấu trúc, ví dụ, bằng cách tạo ra các thay thế khác nhau trên các gốc hoặc trình tự hoặc loại bỏ các gốc hoặc trình tự ở đầu tận cùng hoặc bên trong phân tử không tạo ra hoạt tính sinh học. Ví dụ, các gốc xystein không tạo ra hoạt tính sinh học có thể bị loại bỏ hoặc thay thế bằng axit amin khác để ngăn cản sự tạo ra cầu disulfua nội phân tử không cần thiết hoặc không đúng khi hồi tính.

Nhóm điều trị

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho bệnh nhân là người cần điều trị theo sáng chế. Việc thay đổi lối sống và chế độ điều trị bằng thuốc thông thường thường thành công trong việc làm giảm mức cholesterol, tuy nhiên không phải tất cả các bệnh nhân đều có thể thu được mức cholesterol mong muốn theo khuyến cáo bằng việc thay đổi này. Các tình trạng bệnh khác nhau, như bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình (FH), dường như không có dấu hiệu giảm mức LDL-C khi liên tục sử dụng liệu pháp điều trị thông thường. Bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình đồng lai và dị lai (hoFH, heFH) là một tình trạng bệnh đi kèm với bệnh vữa xơ động mạch sớm. Tuy nhiên, các bệnh nhân được chẩn đoán là mắc hoFH thường không đáp ứng với liệu pháp điều trị bằng thuốc thông thường và không có nhiều liệu pháp điều trị để lựa chọn. Cụ thể, việc điều trị bằng statin, có tác dụng làm giảm LDL-C bằng cách ức chế sự tổng hợp cholesterol và điều hòa tăng thụ thể LDL ở gan, có thể ít có tác dụng ở bệnh nhân không có hoặc thiếu hụt thụ thể LDL. Mức giảm LDL-C trung bình thông báo gần đây chỉ nhỏ khoảng 20% ở các bệnh nhân mắc hoFH đã xác nhận kiểu gen và được điều trị bằng liều statin tối đa. Việc bổ sung ezetimib 10 mg/ngày vào chế độ điều trị này làm tổng mức giảm LDL-C bằng 27%, nhưng giá trị này còn xa với giá trị tối ưu. Ngược lại, nhiều bệnh nhân không đáp ứng với statin, ít được kiểm soát bằng liệu pháp statin, hoặc không dung

nhận statin; nhìn chung, những bệnh nhân này không có khả năng kiểm soát được mức cholesterol bằng các biện pháp thay thế. Do đó, có nhu cầu rất lớn nhưng chưa được đáp ứng về các liệu pháp điều trị có thể khắc phục được các hạn chế của các liệu pháp điều trị hiện nay.

Các nhóm đối tượng cụ thể có thể điều trị được bằng phương pháp điều trị theo sáng chế bao gồm các đối tượng được chỉ định tách LDL huyết tương khỏi máu, các đối tượng có đột biến hoạt hóa PCSK9 (tạo ra các đột biến chức năng (gain of function mutation - GOF), các đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị lai (heFH); các đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát không dung nhận statin hoặc không kiểm soát được bằng statin; và các đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh tăng cholesterol huyết mà trước đó đã được điều trị. Các chỉ định khác bao gồm tăng lipit huyết và rối loạn lipit huyết đi kèm các nguyên nhân thứ phát như bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh gan ứ mật (xơ ống mật thứ phát), hội chứng bệnh thận, suy giảm chức năng tuyến giáp, bệnh béo phì; và ngăn ngừa và điều trị bệnh vữa xơ động mạch và tim mạch. Tuy nhiên, phụ thuộc vào mức độ trầm trọng của bệnh và tình trạng bệnh nêu trên, việc điều trị cho các đối tượng mắc kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có thể bị chống chỉ định đối với một số bệnh và tình trạng bệnh nhất định.

Việc dùng để điều trị và dược phẩm

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa kháng thể kháng-PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế. Dược phẩm theo sáng chế sẽ được dùng cùng với chất mang, tá dược thích hợp, và các chất khác đã được đưa vào dược phẩm để tạo ra sự cải thiện trong vận chuyển, phân phối, dung nhận và trong các quy trình khác. Rất nhiều công thức thích hợp có thể tìm thấy trong các công thức đã biết đối với tất cả các chuyên gia hóa dược: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Các chế phẩm này bao gồm, ví dụ, bột, dạng bột nhão, thuốc mỡ, mức, xáp, dầu, chất lỏng, lipit, các chất dẫn chứa lipit (cation hoặc anion) (như LIPOFECTIN™), thể dung hợp ADN, bột nhão hấp thu nước, nhũ tương dầu trong nước và nước trong dầu, sáp cacbon dạng nhũ tương (polyetylen glycol có phân tử lượng khác nhau), gel bán rắn, và hỗn hợp bán rắn chứa sáp cacbon. Ví dụ, cũng xem: Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral compositions" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

Liều có thể thay đổi phụ thuộc vào độ tuổi và trọng lượng cơ thể đối tượng được dùng, bệnh cần điều trị, tình trạng sức khỏe, đường dùng, và v.v..Khi kháng thể theo sáng

chế được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh và bệnh khác nhau đi kèm PCSK9, bao gồm tăng cholesterol huyết, rối loạn đi kèm với LDL và apolipoprotein B, và các rối loạn chuyển hóa lipit, và v.v.., ở đối tượng là người lớn, thuận lợi hơn nếu kháng thể theo sáng chế trong tĩnh mạch, thường ở liều đơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20 mg/kg thể trọng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,02 đến 7, nằm trong khoảng từ 0,03 đến 5, hoặc nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3 mg/kg thể trọng. Tùy thuộc vào mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh, tần xuất và khoảng thời gian có thể được điều trị.

Các hệ thống phân phối khác nhau là đã biết và có thể được sử dụng để phân phối dược phẩm theo sáng chế, ví dụ, bao nang trong liposom, vi hạt, vi viên nang, tế bào tái hổ hợp có khả năng biểu hiện virut đột biến, nhập bào qua trung gian thụ thể (xem, ví dụ, Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Phương pháp phân phối bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trong da, trong cơ, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, dưới da, trong mũi, ngoài màng cứng, và qua đường miệng hoặc uống. Nếu kháng thể theo sáng chế được dùng bằng cách tiêm, dùng bằng cách tiêm dưới da sẽ được ưu tiên. Dùng qua đường miệng hoặc uống được ưu tiên đối với chất ức chế HMG-CoA, ví dụ, statin. Chế phẩm có thể được dùng bằng đường bất kỳ thuận lợi, ví dụ, bằng cách truyền, hoặc tiêm liều lớn, bằng cách hấp thu qua lớp biểu mô hoặc lớp niêm mạc (ví dụ, niêm mạc miệng, niêm mạc âm đạo và niêm mạc ruột, v.v..) và có thể được dùng cùng với các chất khác có hoạt tính sinh học. Có thể dùng toàn thân hoặc khu trú.

Dược phẩm cũng có thể được phân phối trong chất dẫn, cụ thể trong liposom (xem Langer (1990) Science 249:1527-1533; Treat et al. (1989) in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365; Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; xem phần tổng quát).

Trong một số trường hợp nhất định, dược phẩm có thể được phân phối trong hệ giải phóng có kiểm soát. Theo một phương án, bơm có thể được sử dụng (xem Langer, ở trên; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). Theo phương án khác, các nguyên liệu polyme có thể được sử dụng; xem, Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974). Theo phương án khác nữa, hệ giải phóng có kiểm soát có thể được đặt trong khu vực gần đích của dược phẩm, do đó chỉ cần một phần của liều toàn thân (xem, *ví dụ,* Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138, 1984).

Các chế phẩm dùng để tiêm có thể bao gồm các dạng liều dùng để tiêm trong tĩnh mạch, dưới da, trong da và trong cơ, truyền nhỏ giọt, v.v..Các chế phẩm dùng để tiêm này có thể được bào chế theo phương pháp đã biết rõ. Ví dụ, các chế phẩm dùng để tiêm này có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách hòa tan, tạo hỗn dịch hoặc nhũ hóa kháng thể hoặc muối của nó được mô tả ở trên trong môi trường nước vô trùng hoặc môi trường dầu thường được sử dụng để tiêm. Dưới dạng môi trường nước để tiêm, có, ví dụ, nước muối sinh lý, dung dịch đẳng trương chứa glucoza và các chất phụ trợ khác, v.v.., có thể được sử dụng kết hợp với chất làm tan thích hợp như rượu (ví dụ, etanol), rượu đa chức (ví dụ, propylen glycol, polyetylen glycol), chất hoạt động bề mặt không ion hóa [ví dụ, polysorbate 80, HCO-50 (sản phẩm cộng hợp polyoxyetylen (50 mol) của dầu hải ly đã hydro hóa)], v.v.. Dưới dạng môi trường dầu, các dầu, ví dụ, dầu vừng, dầu đậu nành, v.v.., có thể được sử dụng kết hợp với chất làm tan như benzyl benzoat, rượu benzylic, v.v.. Chế phẩm dùng để tiêm thu được theo cách này tốt hơn nếu được điền vào trong ống tiêm liều lớn thích hợp. Dược phẩm theo sáng chế có thể được phân phối dưới da hoặc trong tĩnh mạch bằng xylanh và kim tiêm tiêu chuẩn. Ngoài ra, nếu phân phối dưới da, thì thiết bị phân phối dạng bút sẽ dễ dàng phân phối dược phẩm theo sáng chế. Thiết bị phân phối dạng bút này có thể dùng nhiều lần hoặc bỏ đi. Thiết bị phân phối dạng bút dùng nhiều lần thường sử dụng một loại hộp có thể thay thế, hộp này chứa dược phẩm. Ngay khi toàn bộ dược phẩm trong hộp được dùng và hộp sẽ rỗng, hộp rỗng này có thể dễ dàng lấy ra và thay bằng hộp khác chứa dược phẩm. Thiết bị phân phối dạng bút sau đó có thể sử dụng được nhiều lần. Trong thiết bị phân phối dạng bút dùng một lần, không có hộp thay thế. Nói cách khác, thiết bị phân phối dạng bút dùng một lần được điền đầy trước bằng dược phẩm và được giữ trong khoang chứa bên trong thiết bị. Khi khoang chứa không còn dược phẩm, toàn bộ thiết bị sẽ được bỏ đi.

Rất nhiều thiết bị phân phối dạng bút và tự tiêm dùng nhiều lần có các ứng dụng trong phân phối dược phẩm theo sáng chế dưới da. Ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, một số sản phẩm như bút AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Burghdorf, Switzerland), bút HUMALOG MIX 75/25™, bút HUMALOG™, bút HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II và III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), bút NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN

STARLET™, và OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Germany). Ví dụ về thiết bị phân phối dạng bút dùng một lần có ứng dụng trong việc phân phối dưới da dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bút SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), bút FLEXPEN™ (Novo Nordisk), và bút KWIKPEN™ (Eli Lilly).

Thuận lợi hơn nếu dược phẩm để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa được mô tả ở đây được bào chế thành các dạng liều ở liều đơn vị được làm phù hợp với liều của thành phần có hoạt tính. Các dạng liều này trong liều đơn vị bao gồm, ví dụ, viên nén, viên tròn, viên nang, dạng tiêm (ống tiêm lớn), viên đạn, v.v.. Lượng kháng thể nêu trên có mặt thường nằm trong khoảng từ 4 đến 500 mg hoặc khoảng từ 5 đến 500 mg trong dạng liều trong liều đơn vị; đặc biệt là ở dạng để tiêm, được ưu tiên hơn nếu kháng thể nêu trên có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 100 mg hoặc khoảng từ 5 đến 400 mg (như nằm trong khoảng từ 50 đến 200 mg trong 1 ml dung dịch để tiêm) và nằm trong khoảng từ 10 đến 250 mg hoặc đến 500 mg đối với các dạng liều khác.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị, trong đó kháng thể hoặc mảnh của kháng thể theo sáng chế hữu ích để điều trị bệnh tăng cholesterol huyết đi kèm rất nhiều tình trạng bệnh liên quan đến hPCSK9. Kháng thể kháng-PCSK9 hoặc mảnh của kháng thể theo sáng chế đặc biệt hữu ích để điều trị bệnh tăng cholesterol huyết và các bệnh tương tự. Việc điều trị kết hợp có thể bao gồm kháng thể PCSK9 theo sáng chế với, ví dụ, một hoặc nhiều chất bất kỳ (1) tạo ra sự loại bỏ sự tổng hợp cholesterol trong tế bào bằng cách ức chế 3-hydroxy-3-metylglutaryl (HMG)-coenzym A (CoA) reductaza, như cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin; (2) ức chế sự hấp thu cholesterol và/hoặc tái hấp thu axit mật; (3) làm tăng sự dị hóa lipoprotein (như niaxin); và các chất hoạt hóa yếu tố phiên mã LXR mà đóng vai trò nhất định trong việc loại bỏ cholesterol như 22-hydroxycholesterol hoặc hỗn hợp được cố định như ezetimib cộng với simvastatin; statin với nhựa mật (ví dụ, cholestyramin, colestipol, colesevelam), hỗn hợp được cố định của niaxin với statin (ví dụ, niaxin với lovastatin); hoặc với chất làm giảm mức lipit như etyl este của axit béo omega-3 (ví dụ, omacor).

Các phương án được ưu tiên của sáng chế

Trong phần dưới đây, một số khía cạnh và phương án được ưu tiên của sáng chế sẽ được liệt kê:

Các khía cạnh liên quan đến nhóm bệnh nhân được điều trị - A)

1. Phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động bao gồm:

cho đối tượng cần điều trị dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị,

trong đó đối tượng cần điều trị thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng sau:

(i) đối tượng có mức LDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 100 mg/dL, *[ít nhất bằng 130 mg/dL, ít nhất bằng 160 mg/dL / ít nhất bằng 200 mg/dL]*;

(ii) đối tượng có mức HDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 40 mg/dL;

(iii) đối tượng có mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất bằng 200 mg/dL *[240 mg/dL]*;

(iv) đối tượng có mức triaxylglyxerol trong huyết thanh ít nhất bằng 150 mg/dL *[ít nhất bằng 200 mg/dL; ít nhất bằng 500 mg/dL]*, trong đó mức triaxylglyxerol này được xác định khi nhịn đói trong ít nhất 8 giờ;

(v) đối tượng có độ tuổi ít nhất bằng 35 *[ít nhất bằng 40 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 tuổi]*;

(vi) đối tượng có độ tuổi nhỏ hơn 75 *[65 / 60 / 55 / 50 / 45 / 40 tuổi]*;

(vii) đối tượng có BMI bằng 25 *[26 / 27 / 28 / 29 / 30 / 31 / 32 / 33 / 34 / 35 / 36 / 37 / 38 / 39]* hoặc lớn hơn;

(viii) đối tượng là nam giới;

(ix) đối tượng là nữ giới;

(x) đối tượng trong đó việc dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó làm giảm mức LDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 30 mg/dL *[40 mg/dL; 50 mg/dL; 60 mg/dL; 70 mg/dL]* so với mức trước khi dùng; hoặc

(xi) đối tượng trong đó việc dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó làm giảm mức LDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 20% *[30%; 40%; 50%; 60%]* so với mức trước khi dùng.

2. Phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động bao gồm:

cho đối tượng cần điều trị dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị,

trong đó đối tượng cần điều trị không thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng sau:

(i) đối tượng hút thuốc;

(ii) đối tượng có tuổi bằng 70 hoặc già hơn;

(iii) đối tượng mắc bệnh cao huyết áp;

(iv) phụ nữ đang mang thai;

(v) phụ nữ đang có ý định mang thai;

(vi) phụ nữ đang cho con bú;

(vii) đối tượng đang hoặc đã mắc bệnh ảnh hưởng đến gan;

(viii) đối tượng có thử nghiệm máu bất thường chưa giải thích được đối với chức năng gan;

(ix) đối tượng uống quá nhiều rượu;

(x) đối tượng có vấn đề về thận;

(xi) đối tượng mắc bệnh suy giảm tuyến giáp;

(xii) đối tượng có rối loạn cơ;

(xiii) đối tượng có các vấn đề về cơ đã gặp trước đó trong khi điều trị bằng thuốc làm giảm mức lipit;

(xiv) đối tượng có vấn đề nghiêm trọng về đường thở;

(xv) đối tượng dùng một hoặc nhiều thuốc sau: thuốc làm thay đổi cách hệ miễn dịch làm việc (ví dụ, xiclosporin hoặc kháng histamin), kháng sinh hoặc thuộc diệt nấm (ví dụ, erythromyxin, clarithromyxin, ketoconazol, itraconazol, rifampixin, axit fusidic), các thuốc điều hòa mức lipit (ví dụ, gemfibrozil, colestipol), các thuốc chẹn kênh canxi (ví dụ, verapamil, diltiazem), các thuốc điều hòa nhịp tim (digoxin, amiodaron), các chất ức chế proteaza được sử dụng trong điều trị HIV (ví dụ, nelfinavir), warfarin, các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, các chất chống axit hoặc St. John's Wort; hoặc

(xvi) đối tượng uống nhiều hơn 0,1L nước ép nho một ngày;

(xvii) đối tượng có BMI lớn hơn 40;

(xviii) đối tượng có BMI nhỏ hơn 18;

(xix) đối tượng mắc bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc 2;

(xx) đối tượng dương tính với viêm gan B hoặc viêm gan C; hoặc

(xxi) đối tượng có tính nhạy đã biết với liệu pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng.

3. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động,

trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng thuộc ít nhất một trong số các nhóm đối tượng sau:

(i) đối tượng có mức LDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 100 mg/dL *[ít nhất bằng 130 mg/dL / ít nhất bằng 160 mg/dL / ít nhất bằng 200 mg/dL]*;

(ii) đối tượng có mức HDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 40 mg/dL;

(iii) đối tượng có mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất bằng 200 mg/dL *[240 mg/dL]*;

(iv) đối tượng có mức triaxylglyxerol trong huyết thanh ít nhất bằng 150 mg/dL *[ít nhất bằng 200 mg/dL; ít nhất bằng 500 mg/dL]*, trong đó mức triaxylglyxerol này được xác định khi nhịn đói trong ít nhất 8 giờ;

(v) đối tượng có độ tuổi ít nhất bằng 35 *[ít nhất bằng 40 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 tuổi]*;

(vi) đối tượng có độ tuổi nhỏ hơn 75 *[65 / 60 / 55 / 50 / 45 / 40 tuổi]*;

(vii) đối tượng có BMI bằng 25 *[26 / 27 / 28 / 29 / 30 / 31 / 32 / 33 / 34 / 35 / 36 / 37 / 38 / 39]* hoặc lớn hơn;

(viii) đối tượng là nam giới;

(ix) đối tượng là nữ giới;

(x) đối tượng trong đó việc dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó làm giảm mức LDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 20 mg/dL *[30 mg/dL; 40 mg/dL; 50 mg/dL; 60 mg/dL; 70 mg/dL]*; hoặc

(xi) đối tượng trong đó việc dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó làm giảm mức LDL-C trong huyết thanh ít nhất bằng 10% *[20%; 30%; 40%; 50%; 60%]*.

4. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động,

trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho không thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng sau:

(i) đối tượng hút thuốc;

(ii) đối tượng có tuổi bằng 70 hoặc già hơn;

(iii) đối tượng mắc bệnh cao huyết áp;

(iv) phụ nữ đang mang thai;

(v) phụ nữ đang có ý định mang thai;

(vi) phụ nữ đang cho con bú;

(vii) đối tượng đang hoặc đã mắc bệnh ảnh hưởng đến gan;

(viii) đối tượng có thử nghiệm máu bất thường chưa giải thích được đối với chức năng gan;

(ix) đối tượng uống quá nhiều rượu;

(x) đối tượng có vấn đề về thận;

(xi) đối tượng mắc bệnh suy giảm tuyến giáp;

(xii) đối tượng có rối loạn cơ;

(xiii) đối tượng có các vấn đề về cơ đã gặp trước đó trong khi điều trị bằng thuốc làm giảm mức lipit;

(xiv) đối tượng có vấn đề nghiêm trọng về đường thở;

(xv) đối tượng dùng một hoặc nhiều thuốc sau: thuốc làm thay đổi cách hệ miễn dịch làm việc (ví dụ, xiclosporin hoặc kháng histamin), kháng sinh hoặc thuộc diệt nấm (ví dụ, erythromyxin, clarithromyxin, ketoconazol, itraconazol, rifampixin, axit fusidic), các thuốc điều hòa mức lipit (ví dụ, gemfibrozil, colestipol), các thuốc chẹn kênh canxi (ví dụ, verapamil, diltiazem), các thuốc điều hòa nhịp tim (digoxin, amiodaron), các chất ức chế proteaza được sử dụng trong điều trị HIV (ví dụ, nelfinavir), warfarin, các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, các chất chống axit hoặc St. John's Wort;

(xvi) đối tượng uống nhiều hơn 0,1L nước ép nho một ngày;

(xvii) đối tượng có BMI lớn hơn 40;

(xviii) đối tượng có BMI nhỏ hơn 18;

(xix) đối tượng mắc bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc 2;

(xx) đối tượng dương tính với viêm gan B hoặc viêm gan C; hoặc

(xxi) đối tượng có tính nhạy đã biết với liệu pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng.

5. Phương pháp theo khía cạnh 1 hoặc 2 hoặc kháng thể theo khía cạnh 2 hoặc 3, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động được làm giảm, được cải thiện, bị ức chế hoặc được ngăn ngừa bằng chất đối kháng PCSK9.

6. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh bất kỳ trong số 1 đến 5, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động được chọn trong nhóm bao gồm: tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch.

7. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh bất kỳ trong số 1 đến 6, trong đó đối tượng cần điều trị là đối tượng được chỉ định tách LDL huyết tương khỏi máu, đối tượng mắc bệnh PCSK9 hoạt hóa các đột biến, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị lai, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát không kiểm soát được bằng statin, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnhtăng cholesterol huyết, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch hoặc tim mạch.

8. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh bất kỳ trong số 1 đến 7, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó kháng thể tái tổ hợp ở người hoặc mảnh của nó.

9. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh bất kỳ trong số 1 đến 8, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đặc tính sau:

(i) có khả năng làm giảm tổng mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất khoảng 25 đến 35% và duy trì tác dụng giảm này trong ít nhất trong 24 ngày so với mức trước dùng;

(ii) có khả năng làm giảm mức LDL trong huyết thanh ít nhất khoảng 65-80% và duy trì tác dụng giảm này trong ít nhất trong 24 ngày so với mức trước dùng;

(iii) có khả năng làm giảm mức triglyxerit trong huyết thanh ít nhất khoảng 25-40% so với mức trước khi dùng;

(iv) thu được một hoặc nhiều đặc tính từ (i) đến (iii) mà không làm giảm HDL cholesterol trong huyết thanh hoặc làm giảm HDL cholesterol huyết thanh không lớn hơn 5% so với mức trước khi dùng;

(v) thu được một hoặc nhiều đặc tính (i) đến (iii) và ít ảnh hưởng hoặc có ảnh hưởng ở mức không phát hiện được đến chức năng gan, như được xác định bằng phép đo ALT và AST.

10. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 9, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa

- vùng HCDR3 được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224, 248, 272, 296, 320, 344, 368, 392, 416, 440, 464, 488, 512, 536, 560, 584, 608, 632, 656, 680, 704 và 728; và
- vùng LCDR3 được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232, 256, 280, 304, 328, 352, 376, 400, 424, 448, 472, 496, 520, 544, 568, 592, 616, 639, 664, 688, 712 và 736.

11. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 9, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

12. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh 11, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa trình tự axit amin CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ như được thể hiện trong SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, và 88.

13. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh 12, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa trình tự axit amin của HCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90 và trình tự axit amin của LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 92.

14. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 9, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với cùng epitop trên hPCSK9 với kháng thể chứa trình tự axit amin CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ như được thể hiện trong SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, và 88.

15. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 9, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 với kháng thể

chứa trình tự axit amin CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ như được thể hiện trong SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, và 88.

16. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 15, còn bao gồm: việc dùng lượng điều trị chất ức chế HMG-CoA reductaza cho đối tượng với liều nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.

17. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh 16, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin.

18. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh 17, trong đó statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin.

19. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh 18, trong đó statin là
- cerivastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 2 mg;
- atorvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg;
- simvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg;
- pitavastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0.2 mg đến 100 mg;
- rosuvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg;
- fluvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg;
- lovastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg; hoặc
- pravastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg.

20. Vật phẩm bao gồm
(a) vật liệu bao gói;
(b) kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9; và
(c) nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng nằm bên trong vật liệu bao gói thể hiện rằng bệnh nhân được điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết

kháng nguyên có thể điều trị được cho bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch và còn thể hiện rằng các đối tượng thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng được nêu trong khía cạnh 1 có thể được điều trị.

21. Vật phẩm bao gồm:

(a) vật liệu bao gói;

(b) kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9; và

(c) nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng nằm bên trong vật liệu bao gói thể hiện rằng bệnh nhân được điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có thể điều trị được cho bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch và còn thể hiện rằng bệnh nhân được điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được chống chỉ định cho các bệnh nhân thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng được nêu trong khía cạnh 2.

22. Vật phẩm theo khía cạnh 20 hoặc 21, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên là kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên như được nêu cụ thể trong khía cạnh bất kỳ từ 3 đến 19.

23. Vật phẩm theo khía cạnh bất kỳ từ 20 đến 22, trong đó nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng chứa tham chiếu đến phương pháp điều trị theo khía cạnh bất kỳ 1, 2 hoặc từ 5 đến 19.

24. Phương pháp thử hoạt lực của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch, phương pháp này bao gồm các bước:

điều trị cho nhóm bệnh nhân đã chọn bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó từng bệnh nhân trong nhóm có mức LDL cholesterol (LDL-C) lớn hơn 100mg/dL; và

xác định hoạt lực kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bằng cách xác định mức LDL-C trong nhóm bệnh nhân trước và sau khi dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó

mức giảm LDL-C ít nhất bằng 25% so với mức trước khi dùng ở ít nhất 75% số bệnh nhân trong nhóm cho thấy kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có hoạt lực điều trị bệnh hoặc rối loạn nêu trên ở nhóm bệnh nhân nêu trên;

trong đó từng bệnh nhân thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng được liệt kê trong khía cạnh 1.

25. Phương pháp thử hoạt lực của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch, phương pháp này bao gồm các bước:

xác định hoạt lực kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó đã dùng để điều trị nhóm bệnh nhân đã chọn bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó từng bệnh nhân trong nhóm có mức LDL cholesterol (LDL-C) lớn hơn 100mg/dL bằng cách xác định mức LDL-C trong nhóm bệnh nhân trước và sau khi dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó mức giảm LDL-C ít nhất bằng 25% so với mức trước khi dùng ở ít nhất 75% số bệnh nhân trong nhóm cho thấy kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có hoạt lực điều trị bệnh hoặc rối loạn nêu trên ở nhóm bệnh nhân nêu trên.;

trong đó từng bệnh nhân thuộc một hoặc nhiều nhóm đối tượng được liệt kê trong khía cạnh 1.

26. Phương pháp theo khía cạnh 25, trong đó từng bệnh nhân trong nhóm đã nhận sự điều trị làm giảm mức lipit bằng cách dùng statin trong ít nhất là 6 tuần trước khi điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

27. Phương pháp theo khía cạnh bất kỳ từ 24 đến 26, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên là kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên như được nêu cụ thể trong khía cạnh bất kỳ từ 3 đến 19.

28. Phương pháp theo khía cạnh bất kỳ từ 24 đến 27, trong đó nhóm bệnh nhân được chọn được điều trị hoặc đã được điều trị bằng phương pháp phương pháp theo khía cạnh bất kỳ 1, 2 hoặc từ 5 đến 19.

29. Phương pháp thử hoạt lực của hợp chất trong việc làm giảm mức cholesterol ở đối tượng, bao gồm các bước:

(a) cung cấp động vật gậm nhấm;

(b) cho động vật gậm nhấm này dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó;

(c) cho động vật gậm nhấm này dùng hợp chất thử;

(d) xác định hiệu quả của hợp chất thử ở động vật gậm nhấm này, trong đó, việc làm giảm mức cholesterol ở động vật gậm nhấm này so với mức cholesterol ở động vật đối chứng cho thấy hợp chất thử có hoạt lực trong việc làm giảm mức cholesterol ở đối tượng, trong đó động vật đối chứng cùng loài với động vật gậm nhấm nêu trên, và trong đó động vật đối chứng không được thử bằng hợp chất thử.

Các khía cạnh liên quan đến nhóm bệnh nhân – B)

1. Phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn đặc trưng bởi mức LDL-C gia tăng, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) chọn đối tượng có mức LDL-C lớn hơn 100 mg/dL; và

(b) cho đối tượng này dùng chứa kháng thể iên kết đặc hiệu với hPCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó; nhờ đó làm giảm mức cholesterol trong đối tượng cần điều trị.

2. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm: tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, và vữa xơ động mạch.

3. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó tình trạng bệnh là bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát hoặc là bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình.

4. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh tăng cholesterol huyết không kiểm soát được bằng statin.

5. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó đối tượng có BMI nhỏ hơn 18 kg/m^2 hoặc lớn hơn 40 kg/m^2.

6. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó đối tượng trước đó không được hướng dẫn tiêu thụ thức ăn làm giảm mức cholesterol.

7. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó đối tượng trước đó không dùng thuốc làm giảm mức cholesterol, ngoại trừ atorvastatin.

8. Phương pháp theo khía cạnh 7, trong đó atorvastatin được dùng ở liều khoảng 10 mg/ngày.

9 Phương pháp theo khía cạnh 7, trong đó thuốc làm giảm mức cholesterol được chọn trong nhóm bao gồm các chất xơ, nhựa của axit mật, niaxin, chất ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột (intestinal cholesterol absorption - ICA), và axit béo omega-3.

10. Phương pháp theo khía cạnh 9, trong đó niaxin được dùng ở liều lớn hơn 500 mg/ngày.

11. Phương pháp theo khía cạnh 9, trong đó axit béo omega-3 được dùng ở liều lớn hơn 1000 mg/ngày.

12. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó đối tượng không mắc bệnh đái tháo đường.

13. Phương pháp theo khía cạnh 12, trong đó bệnh đái tháo đường là bệnh đáo tháo đường typ 1.

14. Phương pháp theo khía cạnh 12, trong đó bệnh đái tháo đường là bệnh đáo tháo đường typ 2.

15. Phương pháp theo khía cạnh 12, trong đó bệnh đái tháo đường typ 2 được điều trị bằng insulin.

16. Phương pháp theo khía cạnh 12, trong đó đối tượng có nồng độ hemoglobin đã glycat hóa lớn hơn hoặc bằng 8,5%.

17. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó đối tượng âm tính với kháng nguyên bề mặt của virut viêm gan B và C.

18. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó đối tượng có nồng độ triglyxerit trong máu lớn hơn 350 mg/dL.

19. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó đối tượng có ít hơn 1500 bạch cầu trung tính trong một mm3 máu.

20. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó đối tượng có ít hơn 100,000 tiểu cầu trong một mm3 máu.

21. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó đối tượng là nữ giới.

22. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó đối tượng là không phải là phụ nữ mang thai.

23. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó đối tượng có nồng độ hocmon kích thích tuyến giáp trong máu lớn hơn giới hạn dưới của mức bình thường và dưới giới hạn trên của mức bình thường.

24. Phương pháp theo khía cạnh 23, trong đó đối tượng có nồng độ creatin huyết thanh nhỏ hơn 1,4 lần giới hạn trên của mức bình thường.

25. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó đối tượng là nam giới.

26. Phương pháp theo khía cạnh 25, trong đó đối tượng có nồng độ creatin huyết thanh nhỏ hơn 1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường.

27. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó đối tượng có lượng aspartat transaminaza nhỏ hơn hai lần giới hạn trên của mức bình thường.

28. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó đối tượng có lượng alanin transaminzanhỏ hơn hai lần giới hạn trên của mức bình thường.

29. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg.

30. Phương pháp theo khía cạnh 29, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 50 mg đến 300 mg.

31. Phương pháp theo khía cạnh 29, trong đó kháng thể được dùng với lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 300 mg với chế độ dùng 4 tuần một lần.

32. Phương pháp theo khía cạnh 29, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng khoảng 150 mg.

33. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 2 tuần một lần (E2W).

34. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 4 tuần một lần (E4W).

35. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

36. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

37. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

38. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó kháng thể được dùng dưới da.

39. Phương pháp theo khía cạnh 38, trong đó kháng thể được dùng trong khoang bụng.

40. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó phương pháp này còn bao gồm việc dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza cho đối tượng.

41. Phương pháp theo khía cạnh 40, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 mg đến 100 mg.

42. Phương pháp theo khía cạnh 41, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin.

43. Phương pháp theo khía cạnh 42, trong đó statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin.

44. Phương pháp theo khía cạnh 42, trong đó statin là atorvastatin được dùng với liều 10 mg hoặc 80 mg.

45. Phương pháp theo khía cạnh 44, trong đó atorvastatin được dùng với khoảng 10 mg trong một ngày và với lượng 80 mg một ngày trong thời gian 8 tuần.

46. Phương pháp làm giảm mức cholesterol ở đối tượng cần điều trị, bao gồm các bước:

(a) chọn đối tượng có mức LDL-C lớn hơn 100 mg/dL; và

(b) cho đối tượng này dùng chứa kháng thể iên kết đặc hiệu với hPCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó; nhờ đó làm giảm mức cholesterol ở đối tượng cần điều trị.

47. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm: tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, và vữa xơ động mạch.

48. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó tình trạng bệnh là bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát hoặc là bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình.

49. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh tăng cholesterol huyết không kiểm soát được bằng statin.

50. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó đối tượng có BMI nhỏ hơn 18 kg/m^2 hoặc lớn hơn 40 kg/m^2.

51. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó đối tượng trước đó không được hướng dẫn tiêu thụ thức ăn làm giảm mức cholesterol.

52. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó đối tượng trước đó không dùng thuốc làm giảm mức cholesterol, ngoại trừ atorvastatin.

53. Phương pháp theo khía cạnh 52, trong đó atorvastatin được dùng ở liều khoảng 10 mg/ngày.

54. Phương pháp theo khía cạnh 52, trong đó thuốc làm giảm mức cholesterol được chọn trong nhóm bao gồm các chất xơ, nhựa của axit mật, niaxin, chất ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột (intestinal cholesterol absorption - ICA), và axit béo omega-3.

55. Phương pháp theo khía cạnh 54, trong đó niaxin được dùng ở liều lớn hơn 500 mg/ngày.

56. Phương pháp theo khía cạnh 54, trong đó axit béo omega-3 được dùng ở liều lớn hơn 1000 mg/ngày.

57. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó đối tượng không mắc bệnh đái tháo đường.

58. Phương pháp theo khía cạnh 57, trong đó bệnh đái tháo đường là bệnh đáo tháo đường typ 1.

59. Phương pháp theo khía cạnh 57, trong đó bệnh đái tháo đường là bệnh đáo tháo đường typ 2.

60. Phương pháp theo khía cạnh 57, trong đó bệnh đái tháo đường typ 2 được điều trị bằng insulin.

61. Phương pháp theo khía cạnh 57, trong đó đối tượng có nồng độ hemoglobin đã glycat hóa lớn hơn hoặc bằng 8,5%.

62. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó đối tượng âm tính với kháng nguyên bề mặt của virut viêm gan B và C.

63. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó đối tượng có nồng độ triglyxerit trong máu lớn hơn 350 mg/dL.

64. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó đối tượng có ít hơn 1500 bạch cầu trung tính trong một mm3 máu.

65. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó đối tượng có ít hơn 100,000 tiểu cầu trong một mm3 máu.

66. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó đối tượng là nữ giới.

67. Phương pháp theo khía cạnh 66, trong đó đối tượng là không phải là phụ nữ mang thai.

68. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó đối tượng có nồng độ hocmon kích thích tuyến giáp trong máu lớn hơn giới hạn dưới của mức bình thường và dưới giới hạn trên của mức bình thường.

69. Phương pháp theo khía cạnh 68, trong đó đối tượng có nồng độ creatin huyết thanh nhỏ hơn 1,4 lần giới hạn trên của mức bình thường.

70. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó đối tượng là nam giới.

71. Phương pháp theo khía cạnh 70, trong đó đối tượng có nồng độ creatin huyết thanh nhỏ hơn 1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường.

72. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó đối tượng có lượng aspartat transaminazanhỏ hơn hai lần giới hạn trên của mức bình thường.

73. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó đối tượng có lượng alanin transaminzanhỏ hơn hai lần giới hạn trên của mức bình thường.

74. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg.

75. Phương pháp theo khía cạnh 74, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 50 mg đến 300 mg.

76. Phương pháp theo khía cạnh 74, trong đó kháng thể được dùng at between 200 và 300 mg với chế độ dùng 4 tuần một lần.

77. Phương pháp theo khía cạnh 74, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng vào khoảng 150 mg.

78. Phương pháp theo khía cạnh 46 trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 2 tuần một lần (E2W).

79. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 4 tuần một lần (E4W).

80. Phương pháp theo khía cạnh 46 trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

81. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

82. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 bằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng

nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

83. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó kháng thể được dùng dưới da.

84. Phương pháp theo khía cạnh 38, trong đó kháng thể được dùng trong khoang bụng.

85. Phương pháp theo khía cạnh 46, trong đó phương pháp này còn bao gồm việc dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza cho đối tượng.

86. Phương pháp theo khía cạnh 85, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 mg đến 100 mg.

87. Phương pháp theo khía cạnh 86, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin.

88. Phương pháp theo khía cạnh 87, trong đó statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin.

89. Phương pháp theo khía cạnh 88, trong đó statin là atorvastatin được dùng với liều 10 mg hoặc 80 mg.

90. Phương pháp theo khía cạnh 89, trong đó the atorvastatin được dùng với lượng khoảng 10 mg trong một ngày và với lượng 80 mg một ngày trong thời gian 8 tuần.

Các khía cạnh liên quan đến chế độ liều – A)

1. Phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động, bao gồm:
   - cho đối tượng cần điều trị dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500mg, và
   - cho đối tượng nêu trên dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza với lượng cho hiệu quả điều trị, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.
2. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động,

trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là để dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500mg,

trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó còn để dùng kết hợp với chất ức chế HMG-CoA reductaza liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.

3. Phương pháp theo khía cạnh 1 hoặc kháng thể theo khía cạnh 2, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động được làm giảm, được cải thiện, bị ức chế hoặc được ngăn ngừa bằng chất đối kháng PCSK9.

4. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh bất kỳ từ 1 đến 3, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động được chọn trong nhóm bao gồm: tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch.

5. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh bất kỳ trong số từ 1 đến 4, trong đó đối tượng cần điều trị là đối tượng được chỉ định tách LDL huyết tương khỏi máu, đối tượng mắc bệnh PCSK9 hoạt hóa các đột biến, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị lai, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát không kiểm soát được bằng statin, đối tượng có nguy cơ phát triển bệnh tăng cholesterol huyết, đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch hoặc tim mạch.

6. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 5, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng ba lần một ngày, hai lần một ngày, hoặc 1 ngày một lần.

7. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 6, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng hằng ngày, dùng 2 ngày một lần, dùng 3 ngày một lần, dùng 4 ngày một lần, dùng 5 ngày một lần, hoặc dùng 6 ngày một lần.

8. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 6, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng hằng tuần, dùng 2 tuần một lần, dùng 1 tuần một lần, hoặc dùng 4 tuần một lần.

9. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 8 trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng vào buổi sáng, buổi chiều hoặc buổi tối.

10. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 9, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin.

11. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh 10, trong đó statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin.

12. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh 11, trong đó statin là
- cerivastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 2 mg;
- atorvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg;
- simvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg;
- pitavastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0.2 mg đến 100 mg;
- rosuvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg;
- fluvastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg;
- lovastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg; hoặc
- pravastatin được dùng với liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 2 mg đến 100 mg;

13. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 12, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 2 tuần một lần.

14. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 13, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 50 mg đến 300 mg.

15. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 14, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó kháng thể tái tổ hợp ở người hoặc mảnh của nó.

16. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 15, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đặc điểm sau:

(i) có khả năng làm giảm tổng mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất khoảng 25 đến 35% và duy trì tác dụng giảm này trong ít nhất trong 24 ngày so với mức trước dùng;

(ii) có khả năng làm giảm mức LDL trong huyết thanh ít nhất khoảng 65-80% và duy trì tác dụng giảm này trong ít nhất trong 24 ngày so với mức trước dùng;

(iii) có khả năng làm giảm mức triglyxerit trong huyết thanh ít nhất khoảng 25-40% so với mức trước khi dùng;

(iv) thu được một hoặc nhiều đặc tính từ (i) đến (iii) mà không làm giảm mức HDL cholesterol huyết thanh hoặc làm giảm mức HDL cholesterol huyết thanh không lớn hơn 5% so với mức trước khi dùng;

(v) thu được một hoặc nhiều đặc tính từ (i) đến (iii) và ít ảnh hưởng hoặc có ảnh hưởng ở mức không phát hiện được đến chức năng gan, như được xác định bằng phép đo ALT và AST.

17. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 16, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa

- vùng HCDR3 được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224, 248, 272, 296, 320, 344, 368, 392, 416, 440, 464, 488, 512, 536, 560, 584, 608, 632, 656, 680, 704 và 728; và
- vùng LCDR3 được chọn trong nhóm bao gồm SEQ ID NO:16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232, 256, 280, 304, 328, 352, 376, 400, 424, 448, 472, 496, 520, 544, 568, 592, 616, 639, 664, 688, 712 và 736.

18. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 16, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

19. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh 18, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa trình tự axit amin CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ như được thể hiện trong SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86 và 88.

20. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh 19, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa trình tự axit amin của HCVR như được thể

hiện trong SEQ ID NO: 90 và trình tự axit amin của LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 92.

21. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 16, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với cùng epitop trên hPCSK9 với kháng thể chứa trình tự axit amin CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ như được thể hiện trong SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, và 88.

22. Phương pháp hoặc kháng thể theo khía cạnh từ 1 đến 16, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 with kháng thể chứa trình tự axit amin CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ như được thể hiện trong SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, và 88.

23. Vật phẩm bao gồm

(a) vật liệu bao gói;

(b) kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9; và

(c) nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng nằm bên trong vật liệu bao gói thể hiện rằng bệnh nhân được điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có thể điều trị được cho bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch.

24. Vật phẩm bao gồm

(a) vật liệu bao gói;

(b) kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9; và

(c) nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng nằm bên trong vật liệu bao gói chỉ định điều trị bệnh nhân bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cùng với dùng statin.

25. Vật phẩm bao gồm

(a) vật liệu bao gói;

(b) kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9; và

(c) nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng thể hiện rằng bệnh nhân được điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cùng với statin được chống chỉ định cho các bệnh nhân thuộc một hoặc nhiều nhóm sau:

(i) đối tượng hút thuốc;

(ii) đối tượng có tuổi bằng 70 hoặc già hơn;

(iii) đối tượng mắc bệnh cao huyết áp;

(iv) phụ nữ đang mang thai;

(v) phụ nữ đang có ý định mang thai;

(vi) phụ nữ đang cho con bú;

(vii) đối tượng đang hoặc đã mắc bệnh ảnh hưởng đến gan;

(viii) đối tượng có thử nghiệm máu bất thường chưa giải thích được đối với chức năng gan;

(ix) đối tượng uống quá nhiều rượu;

(x) đối tượng có vấn đề về thận;

(xi) đối tượng mắc bệnh suy giảm tuyến giáp;

(xii) đối tượng có rối loạn cơ;

(xiii) đối tượng có các vấn đề về cơ đã gặp trước đó trong khi điều trị bằng thuốc làm giảm mức lipit;

(xiv) đối tượng có vấn đề nghiêm trọng về đường thở;

(xv) đối tượng dùng một hoặc nhiều thuốc sau: thuốc làm thay đổi cách hệ miễn dịch làm việc (ví dụ, xiclosporin hoặc kháng histamin), kháng sinh hoặc thuộc diệt nấm (ví dụ, erythromyxin, clarithromyxin, ketoconazol, itraconazol, rifampixin, axit fusidic), các thuốc điều hòa mức lipit (ví dụ, gemfibrozil, colestipol), các thuốc chẹn kênh canxi (ví dụ, verapamil, diltiazem), các thuốc điều hòa nhịp tim (digoxin, amiodaron), các chất ức chế proteaza được sử dụng trong điều trị HIV (ví dụ, nelfinavir), warfarin, các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, các chất chống axit hoặc St. John's Wort; hoặc

(xvi) đối tượng uống nhiều hơn 0,1L nước ép nho một ngày;

(xvii) đối tượng có BMI lớn hơn 40;

(xviii) đối tượng có BMI nhỏ hơn 18;

(xix) đối tượng mắc bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc 2;

(xx) đối tượng dương tính với viêm gan B hoặc viêm gan C; hoặc

(xxi) đối tượng có tính nhạy đã biết với liệu pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng.

26. Vật phẩm theo khía cạnh bất kỳ từ 23 đến 25, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên là kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên như được nêu cụ thể trong khía cạnh bất kỳ từ 2 đến 22.

27. Vật phẩm theo khía cạnh bất kỳ từ 23 đến 26, trong đó nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng chứa tham chiếu đến phương pháp điều trị theo khía cạnh bất kỳ 1, hoặc từ 3 đến 22.

28. Phương pháp thử hoạt lực của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch, phương pháp này bao gồm:

điều trị cho nhóm bệnh nhân đã chọn bằngkháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó từng bệnh nhân trong nhóm có mức LDL cholesterol (LDL-C) lớn hơn 100mg/dL; và

xác định hoạt lực kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bằng cách xác định mức LDL-C trong nhóm bệnh nhân trước và sau khi dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó mức giảm LDL-C ít nhất bằng 25% so với mức trước khi dùng ở ít nhất 75% số bệnh nhân trong nhóm cho thấy kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có hoạt lực điều trị bệnh hoặc rối loạn nêu trên ở nhóm bệnh nhân nêu trên..

29. Phương pháp thử hoạt lực của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, vữa xơ động mạch và tim mạch, phương pháp này bao gồm:

xác định hoạt lực kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó đã dùng để điều trị nhóm bệnh nhân đã chọn with kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó từng bệnh nhân trong nhóm có mức LDL cholesterol (LDL-C) lớn hơn 100mg/dL bằng cách xác định mức LDL-C trong nhóm bệnh nhân trước và sau khi dùng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó mức giảm LDL-C ít nhất bằng 25% so với mức trước khi dùng ở ít nhất 75% số bệnh nhân trong

nhóm cho thấy kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có hoạt lực điều trị bệnh hoặc rối loạn nêu trên ở nhóm bệnh nhân nêu trên.

30. Phương pháp theo khía cạnh 28 hoặc 29, trong đó từng bệnh nhân trong nhóm đã nhận sự điều trị làm giảm mức lipit bằng cách dùng statin trong ít nhất là 6 tuần trước khi điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

31. Phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 28 đến 30, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên là kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên như được nêu cụ thể trong khía cạnh bất kỳ từ 2 đến 22.

32. Phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 28 đến 31, trong đó nhóm bệnh nhân được chọn được điều trị bằng phương pháp điều trị theo khía cạnh bất kỳ 1, hoặc từ 3 đến 22.

33. Bao gói chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo một hoặc nhiều theo khía cạnh từ 2 đến 22 và nhãn, nhãn nêu trên chứa hướng dẫn sử dụng được trình bày dưới dạng in sẵn thông báo cho bệnh nhân rằng việc điều trị bằng kháng thể cùng với statin được chỉ định trong một hoặc nhiều chỉ định theo khía cạnh 4.

34. Bao gói chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo một hoặc nhiều theo khía cạnh từ 2 đến 22 và nhãn, nhãn nêu trên chứa hướng dẫn sử dụng được trình bày dưới dạng in sẵn thông báo cho bệnh nhân rằng việc điều trị bằng kháng thể cùng với statin được chống chỉ định cho các bệnh nhân thuộc một hoặc nhiều nhóm sau:

(i) đối tượng hút thuốc;

(ii) đối tượng có tuổi bằng 70 hoặc già hơn;

(iii) đối tượng mắc bệnh cao huyết áp;

(iv) phụ nữ đang mang thai;

(v) phụ nữ đang có ý định mang thai;

(vi) phụ nữ đang cho con bú;

(vii) đối tượng đang hoặc đã mắc bệnh ảnh hưởng đến gan;

(viii) đối tượng có thử nghiệm máu bất thường chưa giải thích được đối với chức năng gan;

(ix) đối tượng uống quá nhiều rượu;

(x) đối tượng có vấn đề về thận;

(xi) đối tượng mắc bệnh suy giảm tuyến giáp;

(xii) đối tượng có rối loạn cơ;

(xiii) đối tượng có các vấn đề về cơ đã gặp trước đó trong khi điều trị bằng thuốc làm giảm mức lipit;

(xiv) đối tượng có vấn đề nghiêm trọng về đường thở;

(xv) đối tượng dùng một hoặc nhiều thuốc sau: thuốc làm thay đổi cách hệ miễn dịch làm việc (ví dụ, xiclosporin hoặc kháng histamin), kháng sinh hoặc thuộc diệt nấm (ví dụ, erythromyxin, clarithromyxin, ketoconazol, itraconazol, rifampixin, axit fusidic), các thuốc điều hòa mức lipit (ví dụ, gemfibrozil, colestipol), các thuốc chẹn kênh canxi (ví dụ, verapamil, diltiazem), các thuốc điều hòa nhịp tim (digoxin, amiodaron), các chất ức chế proteaza được sử dụng trong điều trị HIV (ví dụ, nelfinavir), warfarin, các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, các chất chống axit hoặc St. John's Wort; hoặc

(xvi) đối tượng uống nhiều hơn 0,1L nước ép nho một ngày;

(xvii) đối tượng có BMI lớn hơn 40;

(xviii) đối tượng có BMI nhỏ hơn 18;

(xix) đối tượng mắc bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc 2;

(xx) đối tượng dương tính với viêm gan B hoặc viêm gan C; hoặc

(xxi) đối tượng có tính nhạy đã biết với liệu pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng.

35. Phương pháp điều hòa mức LDL trong máu chứa:

– cho đối tượng cần điều trị dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500mg, và

– cho đối tượng nêu trên dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza với lượng cho hiệu quả điều trị, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.

36. Phương pháp ngăn ngừa ảnh hưởng của sự gia tăng (liên tục) mức LDL trong máu bao gồm các bước:

- cho đối tượng cần điều trị dùng kháng thể liên kết đặc hiệu với PCSK9 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó người (hPCSK9 - human PCSK9) với lượng có hiệu quả điều trị, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500mg, và
- cho đối tượng nêu trên dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza với lượng cho hiệu quả điều trị, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.

37. Phương pháp xác định xem một dược chất có hữu ích để làm giảm, cải thiện, ức chế hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động bao gồm các bước:

(a) cho đối tượng dùng hợp chất liên kết đặc hiệu với PCSK9, tốt hơn nếu kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với PCSK9, và

(b) xác định phần nào của PCSK9 trong máu gắn với hợp chất ở (a).

Các khía cạnh liên quan đến chế độ liều – B)

1. Phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn đặc trưng bởi mức LDL-C gia tăng, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng: (1) kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, liên kết với hPCSK9; và (2) chất ức chế HMG-CoA reductaza, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg, nhờ đó điều trị cho đối tượng.
2. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm: tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, và vữa xơ động mạch.
3. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó tình trạng bệnh là bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát hoặc là bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình.
4. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh tăng cholesterol huyết không kiểm soát được bằng statin.
5. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 50 mg đến 300 mg.
6. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng vào khoảng 150 mg.

7. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 2 tuần một lần (E2W).
8. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 4 tuần một lần (E4W).
9. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó việc điều trị làm giảm tổng mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất khoảng 25% đến 35% so với mức trước dùng và duy trì tác dụng giảm này trong ít nhất là 24 ngày.
10. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó việc điều trị làm giảm tổng mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất khoảng 65% đến 80% so với mức trước dùng và duy trì tác dụng giảm này trong ít nhất là 24 ngày.
11. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó việc điều trị làm giảm tổng mức triglyerit trong huyết thanh ít nhất khoảng từ 25% đến 40% so với mức trước dùng.
12. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó việc điều trị làm giảm mức HDL cholesterol huyết thanh không lớn hơn 5% so với mức trước dùng.
13. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó việc điều trị ít ảnh hưởng hoặc có ảnh hưởng ở mức không phát hiện được đến chức năng gan, như được xác định bằng phép đo ALT và AST.
14. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.
15. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.
16. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 bằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.
17. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 mg đến 100 mg.
18. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin.

19. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin.

20. Phương pháp theo khía cạnh 1, trong đó statin là atorvastatin được dùng với liều 10 mg hoặc 80 mg.

21. Phương pháp làm tăng hoạt tính làm giảm LDL-C ở đối tượng đã điều trị bằng liệu pháp statin, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, liên kết với hPCSK9, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng ở liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg, nhờ đó làm tăng hoạt tính làm giảm LCL-C của liệu pháp điều trị bằng statin ở đối tượng.

22. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó đối tượng kháng với liệu pháp statin trước khi dùng kháng thể.

23. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó đối tượng mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, và vữa xơ động mạch.

24. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó tình trạng bệnh là bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát hoặc là bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình.

25. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng nằm trong khoảng từ 50 mg đến 300 mg.

26. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được dùng với liều lượng vào khoảng 150 mg.

27. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 2 tuần một lần (E2W).

28. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 4 tuần một lần (E4W).

29. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó việc điều trị làm giảm tổng mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất khoảng 25% đến 35% so với mức trước dùng và duy trì tác dụng giảm này trong ít nhất là 24 ngày.

30. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó việc điều trị làm giảm tổng mức cholesterol trong huyết thanh ít nhất khoảng 65% đến 80% so với mức trước dùng và duy trì tác dụng giảm này trong ít nhất là 24 ngày.

31. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong việc điều trị làm giảm tổng mức triglyerit trong huyết thanh ít nhất khoảng từ 25% đến 40% so với mức trước dùng.
32. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó việc điều trị làm giảm mức HDL cholesterol huyết thanh không lớn hơn 5% so với mức trước dùng.
33. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó việc điều trị ít ảnh hưởng hoặc có ảnh hưởng ở mức không phát hiện được đến chức năng gan, như được xác định bằng phép đo ALT và AST.
34. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.
35. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.
36. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 bằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.
37. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin.
38. Phương pháp theo khía cạnh 21, trong đó statin là atorvastatin được dùng với liều 10 mg hoặc 80 mg.
39. Dạng liều đơn vị dược phẩm chứa kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, liên kết với hPCSK9; và chất mang dược dụng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có mặt với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg.
40. Dạng liều theo khía cạnh 39, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có mặt với liều lượng nằm trong khoảng từ 50 mg đến 300 mg.
41. Dạng liều theo khía cạnh 39, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có mặt với liều lượng vào khoảng 150 mg.

42. Dạng liều theo khía cạnh 39, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.
43. Dạng liều theo khía cạnh 39, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.
44. Dạng liều theo khía cạnh 39, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 with kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.
45. Dạng liều theo khía cạnh 39, trong đó dạng liều này còn chứa chất ức chế HMG-CoA reductaza.
46. Dạng liều theo khía cạnh 39, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza có mặt với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.
47. Dạng liều theo khía cạnh 39, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin.
48. Dạng liều theo khía cạnh 39, trong đó statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin.
49. Dạng liều theo khía cạnh 39, trong đó statin là atorvastatin có mặt với liều lượng bằng 10 mg hoặc 80 mg.
50. Kit để điều trị sự gia tăng LDL-C ở đối tượng, kit này chứa (a) dạng liều đơn vị dược phẩm chứa kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, liên kết với hPCSK9; và chất mang dược dụng, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có mặt với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg; và (b) nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng có hướng dẫn sử dụng.
51. Kit theo khía cạnh 50, trong đó nhãn thể hiện rằng các bệnh nhân được điều trị bằng kháng thể nêu trên hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có thể điều trị được cho bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, và vữa xơ động mạch và tim mạch.
52. Kit theo khía cạnh 51, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát hoặc là bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình.

53. Kit theo khía cạnh 51, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh tăng cholesterol huyết không kiểm soát được bằng statin.

54. Kit theo khía cạnh 50, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có mặt với liều lượng nằm trong khoảng từ 50 mg đến 300 mg.

55. Kit theo khía cạnh 50, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có mặt với liều lượng vào khoảng 150 mg.

56. Kit theo khía cạnh 50, trong đó nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng thể hiện rằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 2 tuần một lần (E2W).

57. Kit theo khía cạnh 50, trong đó nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng thể hiện rằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 4 tuần một lần (E4W).

58. Kit theo khía cạnh 50, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

59. Kit theo khía cạnh 50, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

60. Kit theo khía cạnh 50, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 bằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

61. Kit theo khía cạnh 50, trong đó kit này còn chứa chất ức chế HMG-CoA reductaza.

62. Kit theo khía cạnh 61, trong đó chất ức chế với liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 100 mg.

63. Kit theo khía cạnh 50, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin.

64. Kit theo khía cạnh 50, trong đó statin được chọn trong nhóm bao gồm cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, và pravastatin.

65. Kit theo khía cạnh 50, trong đó hướng dẫn còn thể hiện rằng statin là atorvastatin được dùng với liều 10 mg hoặc 80 mg.

66. Kit theo khía cạnh 50, trong đó hướng dẫn còn thể hiện rằng điều trị bằng kháng thể hoặc an được chống chỉ định cho các bệnh nhân thuộc một hoặc nhiều nhóm sau:

(xxii) đối tượng hút thuốc;

(xxiii) đối tượng có tuổi bằng 70 hoặc già hơn;

(xxiv) đối tượng mắc bệnh cao huyết áp;

(xxv) phụ nữ đang mang thai;

(xxvi) phụ nữ đang có ý định mang thai;

(xxvii) phụ nữ đang cho con bú;

(xxviii) đối tượng đang hoặc đã mắc bệnh ảnh hưởng đến gan;

(xxix) đối tượng có thử nghiệm máu bất thường chưa giải thích được đối với chức năng gan;

(xxx) đối tượng uống quá nhiều rượu;

(xxxi) đối tượng có vấn đề về thận;

(xxxii) đối tượng mắc bệnh suy giảm tuyến giáp;

(xxxiii) đối tượng có rối loạn cơ;

(xxxiv) đối tượng có các vấn đề về cơ đã gặp trước đó trong khi điều trị bằng thuốc làm giảm mức lipit;

(xxxv) đối tượng có vấn đề nghiêm trọng về đường thở;

(xxxvi) đối tượng dùng một hoặc nhiều thuốc sau: thuốc làm thay đổi cách hệ miễn dịch làm việc (ví dụ, xiclosporin hoặc kháng histamin), kháng sinh hoặc thuộc diệt nấm (ví dụ, erythromyxin, clarithromyxin, ketoconazol, itraconazol, rifampixin, axit fusidic), các thuốc điều hòa mức lipit (ví dụ, gemfibrozil, colestipol), các thuốc chẹn kênh canxi (ví dụ, verapamil, diltiazem), các thuốc điều hòa nhịp tim (digoxin, amiodaron), các chất ức chế proteaza được sử dụng trong điều trị HIV (ví dụ, nelfinavir), warfarin, các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, các chất chống axit hoặc St. John's Wort; hoặc

(xxxvii) đối tượng uống nhiều hơn 0,1L nước ép nho một ngày;

(xxxviii) đối tượng có BMI lớn hơn 40;

(xxxix) đối tượng có BMI nhỏ hơn 18;

(xl) đối tượng mắc bệnh đái tháo đường typ 1 hoặc 2;

(xli) đối tượng dương tính với viêm gan B hoặc viêm gan C; hoặc

(xlii) đối tượng có tính nhạy đã biết với liệu pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng.

Các khía cạnh liên quan đến dược phẩm

1. Dược phẩm chứa khoảng 40 đến 500 mg/liều của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9 cùng với tá dược hoặc chất mang dược dụng.
2. Dược phẩm theo khía cạnh 1, trong đó dược phẩm này chứa khoảng từ 50 mg đến 500mg, khoảng từ 50 mg đến 300mg, khoảng 50 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 500 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.
3. Dược phẩm theo khía cạnh 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 150, 200 hoặc 300 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.
4. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm này chứa liều hữu hiệu của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với hPCSK9, trong đó liều này đủ để duy trì tác dụng làm giảm mức LDL-C trong thời gian ít nhất là 14, ít nhất là 15, ít nhất là 16, ít nhất là 17, ít nhất là 18, ít nhất là 19, ít nhất là 20, ít nhất là 21, ít nhất là 22, ít nhất là 23 hoặc ít nhất là 28 ngày sau khi dùng, cùng với tá dược hoặc chất mang dược dụng.
5. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 4, trong đó liều này đủ để duy trì tác dụng làm giảm mức LDL-C trong thời gian ít nhất là 14 ngày, 28 ngày hoặc 1 tháng.
6. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 5, trong đó dược phẩm này còn chứa lượng hữu hiệu chất ức chế HMG-CoA reductaza.
7. Dược phẩm theo khía cạnh 6, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza là statin, tốt hơn nếu được chọn từ danh sách bao gồm: cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin hoặc pravastatin và tốt hơn nếu là atorvastatin.
8. Dược phẩm theo khía cạnh 6 hoặc 7, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 0,05 mg đến 100 mg, khoảng 0,5 mg đến 100 mg, khoảng 5 mg đến 90 mg, khoảng 10

mg, khoảng 20 mg, khoảng 40 mg hoặc khoảng 80 mg chất ức chế HMG-CoA reductaza và tốt hơn nếu khoảng 10, khoảng 20, khoảng 40 hoặc khoảng 80 mg.

9. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 6 đến 8, trong đó dược phẩm này chứa liều hữu hiệu của chất ức chế HMG-CoA reductaza để làm giảm mức LDL-D bằng cách dùng 1 ngày một lần.

10. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 9, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có một hoặc nhiều đặc tính sau đây:

    a. làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng -25% đến -40% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày khi dùng cho đối tượng, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -25% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -30% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng từ 40 đến 60 mg, tốt hơn nếu khoảng từ 45 đến 55 mg và tốt hơn nữa nếu khoảng 50 mg với chế độ dùng 2 tuần một lần, E2W;

    b. làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng -50% đến -65% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày khi dùng cho đối tượng, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -40% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -45% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở Liều khoảng 100 mg E2W.

    c. làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng -60 % đến ít nhất khoảng -75% [ví dụ, ít nhất khoảng -60 %, ít nhất khoảng -65%, ít nhất khoảng -70 hoặc ít nhất khoảng -75%] so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 14 ngày khi dùng cho đối tượng, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -55% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -60% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 150 mg E2W,

    d. làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng 40% đến 75% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 28 ngày, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -35% và tốt hơn nữa nếu ít nhất bằng -40% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 200 mg E4W

    e. làm giảm mức LDL-C ít nhất khoảng -50 % đến -75% so với mức trước dùng với tác dụng làm giảm kéo dài trong ít nhất 28 ngày khi dùng cho đối tượng, trong đó tốt hơn nếu mức giảm kéo dài ít nhất bằng -40% và tốt hơn

nữa nếu ít nhất bằng -45% so với mức trước dùng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 300 mg E4W,

f. làm tăng mức HDL cholesterol trong huyết thanh ít nhất bằng 2%, ít nhất bằng 2,5%, ít nhất bằng, 3%, ít nhất bằng 3,5%, ít nhất bằng 4%, ít nhất bằng 4,5%, ít nhất bằng 5% hoặc ít nhất bằng 5,5% so với mức trước dùng khi dùng cho đối tượng, cụ thể nếu được dùng ở liều khoảng 150 mg E2W,

g. ít ảnh hưởng hoặc có ảnh hưởng ở mức không phát hiện được đến mức troponin khi dùng cho đối tượng,

h. làm tăng một hoặc nhiều thông số sau: tổng mức cholesterol, mức ApoB, mức C không HDL, tỷ lệ Apo-B/ApoA-1, khi dùng cho đối tượng.

11. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 9, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có khả năng khắc phục được việc kháng statin khi được dùng đến đối tượng mắc bệnh statin-resistant tăng cholesterol huyết.

12. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 10, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92 hoặc cặp trình tự gần giống ít nhất bằng 98% hoặc 99% với trình tự cặp này.

13. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 11, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92 hoặc cặp trình tự gần giống ít nhất bằng 98% hoặc 99% với trình tự cặp này.

14. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 10, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cạnh tranh liên kết với hPCSK9 bằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa cặp trình tự axit amin HCVR/LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90/92.

15. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 13, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với epitop chứa axit amin gốc 238 của hPCSK9 (SEQ ID NO:755).

16. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 14, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với epitop chứa một

hoặc nhiều gốc axit amin ở vị trí 238, 153, 159 và 343 của hPCSK9 (SEQ ID NO:755).

17. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 15, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với epitop không chứa axit amin gốc ở vị trí 192, 194, 197 và/hoặc 237 của hPCSK9 (SEQ ID NO:755).
18. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 16, trong đó dược phẩm này chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó dưới dạng dược phẩm khô để hòa tan như bột đã đông khô, bột đã làm khô lạnh hoặc dịch cô không chứa nước.
19. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 17, trong đó dược phẩm này chứa kháng thể hoặc mảnh của nó dưới dạng dược phẩm lỏng, ví dụ, dung dịch để tiêm hoặc truyền.
20. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 4 đến 18, trong đó dược phẩm này chứa chất ức chế HMG-CoA reductaza dưới dạng chế phẩm để uống, ví dụ, viên nang hoặc viên nén, hoặc dưới dạng chế phẩm lỏng, ví dụ, huyền phù, hỗn dịch hoặc dung dịch, ví dụ, để uống, tiêm hoặc truyền.
21. Dung dịch để tiêm theo khía cạnh 19, tốt hơn nếu chứa khoảng 40 mg đến 200 mg hoặc khoảng 40 đến 200 mg, ví dụ, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, vào khoảng 100 mg, khoảng 150 mg hoặc khoảng 200 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó trong 1ml thể tích.
22. Chế phẩm khô theo khía cạnh 17, trong đó tốt hơn nếu chế phẩm khô này chứa khoảng từ 40 mg đến 500 mg, từ 50 đến 500 mg, khoảng từ 50 đến 400, khoảng từ 50 đến 300 ví dụ, khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, vào khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350 mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg hoặc khoảng 500mg và tốt hơn nếu khoảng 50 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg và even tốt hơn nữa nếu khoảng 150 mg, khoảng 200 mg hoặc khoảng 300 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó trong một liều.
23. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó như được chứa trong một trong số dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 17.

24. Dạng liều đơn vị chứa dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 20, dung dịch để tiêm theo khía cạnh 21, dược phẩm khô theo khía cạnh 22, hoặc kháng thể theo khía cạnh 23.
25. Dạng liều đơn vị theo khía cạnh 24, chứa khoảng 40 mg, khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, at khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350 mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg, hoặc khoảng 500 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.
26. Dạng liều đơn vị theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 24 hoặc 25 chứa kháng thể hoặc mảnh của nó dưới dạng dược phẩm khô để hòa tan trong vật chứa đã làm kín như lọ nhỏ, ống tiêm hoặc túi.
27. Dạng liều đơn vị theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 24 hoặc 25 chứa kháng thể hoặc mảnh của nó dưới dạng chế phẩm lỏng trong vật chứa đã làm kín như lọ nhỏ, túi, xylanh đã điền đầy, thiết bị tự tiêm đã điền đầy hoặc hộp cho xylanh hoặc thiết bị phân phối sử dụng nhiều lần.
28. Dạng liều đơn vị theo khía cạnh 26 hoặc 27, trong đó lượng thành phần có hoạt tính được thể hiện trên vật chứa được hàn kín.
29. Vật phẩm bao gồm, dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 20, dược phẩm lỏng theo khía cạnh 21 hoặc dược phẩm khô theo khía cạnh 22, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo khía cạnh 23 hoặc một hoặc nhiều dạng liều đơn vị theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 24 đến 28, và vật chứa.
30. Vật phẩm theo khía cạnh 29 chứa dạng liều đơn vị tách biệt của kháng thể theo khía cạnh 23 và chất ức chế HMG-CoA reductaza theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 5 đến 9 hoặc 20.
31. Vật phẩm theo khía cạnh 30 chứa một hoặc nhiều thành phần sau:
    a. Một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa kháng thể theo khía cạnh 23;
    b. Một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa chất ức chế HMG-CoA reductaza theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 6 đến 9 hoặc 20;
    c. Hướng dẫn sử dụng;
    d. Thiết bị để dùng kháng thể như xylanh.
32. Vật phẩm theo khía cạnh 31, chứa dạng liều đơn vị của kháng thể và tốt hơn nếu cũng của chất ức chế HMG-CoA reductaza, đủ để dùng kháng thể và chất ức chế

HMG-CoA reductaza một lần, đối với chế độ điều trị trong 2 tuần (nghĩa là,14-ngày) bằng kháng thể và chất ức chế HMG-CoA reductaza, đối với chế độ điều trị trong 4 tuần (ví dụ, 28-ngày) bằng kháng thể và chất ức chế HMG-CoA reductaza hoặc đối với chế độ điều trị một tháng bằng kháng thể và chất ức chế HMG-CoA reductaza.

33. Vật phẩm theo khía cạnh 32, chứa dạng liều đơn vị của kháng thể đủ cho chế độ dùng 2 tuần một lần hoặc chế dùng 4 tuần một luần hoặc hằng tháng.

34. Vật phẩm theo khía cạnh 32 hoặc 33 chứa dạng liều đơn vị của chất ức chế HMG-CoA reductaza đủ cho chế độ dùng hằng ngày.

35. Dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 20 hoặc kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo khía cạnh 21 để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự biểu hiện hoặc hoạt tính của PCSK9 gây tác động, tốt hơn nếu được sử dụng để làm giảm mức LDL-C gia tăng

36. Dược phẩm hoặc kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo khía cạnh 35, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn trong nhóm bao gồm: tổng mức cholesterol tăng, mức LDL-C tăng, tăng cholesterol huyết, tăng lipit huyết, rối loạn lipit huyết, và vữa xơ động mạch, cụ thể là tăng cholesterol huyết nguyên phát, là bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình, hoặc tăng cholesterol huyết không kiểm soát được bằng statin.

37. Dược phẩm hoặc kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo khía cạnh 35 hoặc 36, trong đó chế phẩm, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được dùng cho đối tượng dùng 2 tuần một lần (E2W), dùng 4 tuần một lần (E4W) hoặc một tháng một lần.

38. Dược phẩm hoặc kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 35 đến 37, được cùng dùng chất ức chế HMG-CoA reductaza, tốt hơn là chất ức chế HMG-CoA reductaza theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 7 đến 9 hoặc 20.

39. Dược phẩm hoặc kháng thể theo khía cạnh 38, trong đó chất ức chế HMG-CoA reductaza được dùng một ngày một lần và tốt hơn nếu hằng ngày.

40. Phương pháp bào chế dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 20 bao gồm bước trộn kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó

và tùy ý cùng với chất ức chế HMG-CoA reductaza với một hoặc nhiều tá dược và chất mang dược dụng.

41. Phương pháp điều chế dạng liều đơn vị theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 24 đến 28 bao gồm bước chia nhỏ lượng dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 20, kháng thể theo khía cạnh 21, dược phẩm lỏng theo khía cạnh 22 hoặc dược phẩm khô theo khía cạnh 23 chứa một hoặc nhiều liều của kháng thể và tùy ý chất ức chế HMG-CoA reductaza và thiết kế chúng dưới dạng các đơn vị tách biệt về mặt vật ký thích hợp làm các liều đơn vị dùng cho đối tượng là người và/hoặc động vật.

42. Phương pháp sản xuất vật phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 29 đến 34 bao gồm bước bao gói dược phẩm theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 20, kháng thể theo khía cạnh 21, dược phẩm lỏng theo khía cạnh 22, dược phẩm khô theo khía cạnh 23 hoặc một hoặc nhiều dạng liều đơn vị theo khía cạnh bất kỳ từ 24 đến 28 trong vật chứa.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra để tạo nên phần mô tả hoàn chỉnh và mô tả cách thức tạo ra và sử dụng các khía cạnh và dược phẩm theo sáng chế cho người có kỹ năng bình thường trong lĩnh vực kỹ thuật này và không được dự định để giới hạn phạm vi của sáng chế. Mặc dù các tác giả sáng chế đã nỗ lực để đảm bảo tính chính xác của các trị số được sử dụng tuy nhiên cũng nên tính đến các sai số và độ lệnh của thử nghiệm. Trừ khi có thông báo khác, phân tử lượng là phân tử lượng trung bình, nhiệt độ tính bằng độ C, và áp suất bằng hoặc gần bằng áp suất khí quyển.

Nghiên cứu 1

Đây là một nghiên cứu nhiều tâm, ngẫu nhiên, mù kép, hai nhóm song sóng, thuốc vờ - được kiểm soát, diễn ra trong 12 tuần để đánh giá hiệu lực và độ an toàn của kháng thể 316P ở bệnh nhân có mức LDL-C gia tăng (≥ 100 mg/dL hoặc 2,59 mmol/L), khi được điều trị bằng atorvastatin (10mg, 20 mg, hoặc 40 mg) với liều ổn định trong ít nhất là 6 tuần. Việc chọn ngẫu nhiên được phân loại bằng liều atorvastatin nhận được trước khi chọn ngẫu nhiên. Sau khi trải qua giai đoạn nghiên cứu mù kép, các bệnh nhân trải qua giai đoạn tiếp theo trong thời gian là 8 tuần. Mục đích chủ yếu của nghiên cứu này là để đánh giá tác động của kháng thể 316P đến mức LDL-C sau 12 tuần điều trị so với

thuốc vờ ở bệnh nhân có mức LDL-C (≥ 100 mg/dL hoặc 2,59 mmol/L) đang điều trị ổn định bằng atorvastatin.

Các liều/chế độ liều sau được đánh giá: 50mg, 100mg và 150mg E2W, 200 mg và 300 mg (E4W) so với thuốc vờ.

Nghiên cứu này được tiến hành trên tổng số 122 bệnh nhân (20 bệnh nhân nhận thuốc vờ, 19 bệnh nhân thuộc nhóm 50 mg E2W, 20 bệnh nhân thuộc nhóm 100 mg E2W, 20 bệnh nhân thuộc nhóm 150 mg E2W, 22 bệnh nhân thuộc nhóm 200 mg E4W, và 21 bệnh nhân thuộc nhóm 300 mg E4W). 46 bệnh nhân (37,7%) được ngẫu nhiên nhận atorvastatin 10 mg, 43 (35,2%) vào nhóm atorvastatin 20 mg và 33 (27,0%) vào nhóm atorvastatin 40 mg.

Chọn bệnh nhân

Tiêu chuẩn chọn:

- Các bệnh nhân (các bệnh nhân được điều trị làm giảm lipit không dùng atorvastatin/hoặc không dùng liều atorvastatin ổn định 10 mg, 20 mg hoặc 40 mg trong ít nhất là 6 tuần trước giai đoạn sàng lọc hoặc các bệnh nhân không dùng thuốc) mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát chắc chắn có mức LDL-C ≥ 100 mg/dL (≥ 2,59 mmol/L) vào thời điểm cuối của giai đoạn chạy thử nghiệm trong liệu pháp điều trị bằng atorvastatin (Tuần-1).

  hoặc

- Các bệnh nhân mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát được điều trị bằng atorvastatin ở liều ổn định là 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg trong ít nhất là 6 tuần trước giai đoạn sàng lọc và chắc chắn có LDL-C ≥ 100 mg/dL (≥ 2,59 mmol/L) ở lần thăm khám sàng lọc Tuần-1.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- LDL-C < 100 mg/dL (< 2,59 mmol/L) ở tuần 1 (V1):
  - Sau giai đoạn điều trị bằng atorvastatin (10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg) đối với các bệnh nhân được điều trị làm giảm lipit không dùng atorvastatin/hoặc không ở liều atorvastatin ổn định là 10 mg, 20 mg hoặc 40 mg trong ít nhất là 6 tuần trước giai đoạn sàng lọc, hoặc các bệnh nhân không dùng thuốc.

    hoặc

- Vào lần thăm khám đầu tiên đối với các bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin với liều ổn định (10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg) trong ít nhất là 6 tuần trước lần thăm khám sàng lọc Tuần-1.

– Sử dụng statin không phải là atorvastatin 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg, hoặc sử dụng thuốc khác làm giảm mức lipit, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhựa axit mật, niaxin > 500 mg, chất ức chế hấp thu cholesterol đường ruột, hoặc axit béo omega-3 ở các liều > 1000 mg trong thời gian sàng lọc.
– BMI < 18 hoặc > 40 kg/m² ở Tuần-7 hoặc Tuần-1.
– Các bệnh nhân trước đó không được hướng dẫn sử dụng thức ăn làm giảm cholesterol.
– Các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 1.
– Các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2 được điều trị bằng insulin.
– Các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2 và có HbA1c ≥ 8,5% ở Tuần-7 hoặc Tuần-1 (được đánh giá là ít được kiểm soát).
– Các kết quả thử nghiệm xác định được trước khi chọn ngẫu nhiên:
  - Thử nghiệm dương tính với kháng nguyên bề mặt viêm gan B và/hoặc kháng thể viêm gan C.
  - Triglyxerit (TG) > 350 mg/dL (> 3,95 mmol/L) ở Tuần -7 hoặc Tuần -1.
  - Bạch cầu trung tính < 1,500/mm3 và/hoặc tiểu cầu < 100,000/mm3.
  - Thử nghiệm chất chỉ báo mang thai trong huyết thanh hoặc dương tính ở phụ nữ có khả năng mang thai.
  - Mức TSH nhạy bất thường (> ULN hoặc < LLN) theo các giá trị bình thường của phòng thí nghiệm trung tâm
  - Bằng chứng suy thận được xác định bằng:
    - Nam giới: creatinin huyết thanh > 1,5 x ULN.
    - Nữ giới: creatinin huyết thanh > 1,4 x ULN.
  - ALT hoặc AST > 2xULN.
  - CPK > 3xULN (cho phép lại lại thử nghiệm một lần).
– Tất cả các chống chỉ định đối với liệu pháp cơ sở theo quy trình (nghĩa là, atorvastatin) hoặc cảnh báo/lưu ý sử dụng (nếu cần) như được thể hiện trong quy định ghi nhãn sản phẩm quốc gia tương ứng được sử dụng để xác định các tiêu chuẩn loại trừ này.

- Tính nhạy đã biết đối với liệu pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng.
- Nữ giới đang mang thai hoặc đang cho con bú.
- Nữ giới có khả năng mang thai nhưng không dùng biện pháp tránh thai có hiệu quả.

Nhóm bệnh nhân:

Số liệu về nhân khẩu học và đặc điểm ban đầu thường tương tự nhau giữa các nhóm điều trị. Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân là 58,0 tuổi (28,7% bệnh nhân ≥ 65 tuổi) với độ tuổi bệnh nhân nằm trong khoảng từ 24 đến 75 tuổi. Khoảng trung bình của mức LDL-C ban đầu và tổng mức cholesterol trong số các nhóm điều trị là tương tự nhau và nằm trong khoảng từ 3,214 mmol/L đến 3,500 mmol/L đối với mức LDL-C và nằm trong khoảng từ 5,284 mmol/L đến 5,521 mmol/L đối với tổng mức cholesterol. BMI (kg/m^2) nằm trong khoảng từ 19,7 đến 40,5 với giá trị trung bình bằng 29,04 và giá trị trung vị bằng 28,4 (với 63,6% bệnh nhân có BMI <30 và 36,4% bệnh nhân có BMI >30). 80 bệnh nhân (65,6%) trong số 122 bệnh nhân mắc bệnh tăng lipoprotein huyết typ IIa (tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình) theo cách phân loại của Fredrickson, 41 bệnh nhân (33,6%) mắc bệnh tăng lipoprotein huyết typ IIb (tăng lipit huyết hỗn hợp) và 1 bệnh nhân (0,8%) tăng lipoprotein huyết typ IV (tăng lipit huyết tự phát). Tổng số 82% trong số các bệnh nhân trước đó đã được điều trị bằng chất làm giảm mức lipit, trong khi đó 22% bệnh nhân không được điều trị.

Thời gian nghiên cứu trong từng giai đoạn của mỗi đối tượng:

Thời gian tham gia nghiên cứu phụ thuộc vào trạng thái của bệnh nhân ở giai đoạn sàng lọc:

- Đối với các bệnh nhân nhận atorvastatin 10 mg, 20 mg hoặc 40 mg ở liều ổn định trong ít nhất là 6 tuần trước khi sàng lọc, thời gian tham gia nghiên cứu khoảng 21 tuần kể cả giai đoạn sàng lọc 1 tuần, giai đoạn điều trị mù kép 12 tuần và giai đoạn 8 tuần tiếp theo.
- Đối với các bệnh nhân được điều trị giảm lipit không dùng atorvastatin/ hoặc không ở liều atorvastatin ổn định 10 mg, 20 mg hoặc 40 mg trong ít nhất là 6 tuần trước khi sàng lọc, hoặc bệnh nhân không dùng thuốc, thời gian tham gia nghiên cứu khoảng 27 tuần kể cả giai đoạn sàng lọc 7 tuần (bao gồm giai đoạn chạy 6 tuần), giai đoạn điều trị mù kép 12 tuần, và giai đoạn 8 tuần tiếp theo.

Các hoạt chất:

Kháng thể 316P:

Kháng thể 316P là kháng thể người có chiều dài đầy đủ chứa HCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90 và LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 92 trong phần liệt kê trình tự. Các trình tự CDR được thể hiện trong SEQ ID NO: 76, 78, và 80 (CDR1, CDR2, CDR3 của chuỗi nặng) cũng như trong SEQ ID NO: 84, 86, và 88 (CDR1, CDR2, CDR3 của chuỗi nhẹ).

Kháng thể 300N:

Kháng thể 300N kháng thể người có chiều dài đầy đủ chứa HCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 218 và LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 226 trong phần liệt kê trình tự. Các trình tự CDR được thể hiện trong SEQ ID NO: 220, 222, và 224 (CDR1, CDR2, CDR3 của chuỗi nặng) cũng như trong SEQ ID NO: 228, 230, và 232 (CDR1, CDR2, CDR3 của chuỗi nhẹ).

Các nhánh nghiên cứu:

Nhánh 1: Nhóm bệnh nhân đầu tiên được tiêm hai lần, mỗi lần 1 mL kháng thể 316P, được dùng dưới da trong khoang bụng, với chế độ liều ở 50 mg, cứ 2 tuần dùng một lần, trong thời gian điều trị 12 tuần;
Atorvastatin được dùng 1 ngày một lần ở liều ổn định bằng 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg làm liệu pháp cơ sở.

Nhánh 2: Nhóm bệnh nhân thứ hai được tiêm hai lần, mỗi lần 1 mL kháng thể 316P, được dùng dưới da trong khoang bụng, với chế độ liều ở 100 mg, cứ 2 tuần dùng một lần, trong thời gian điều trị 12 tuần;
Atorvastatin được dùng 1 ngày một lần ở liều ổn định bằng 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg làm liệu pháp cơ sở.

Nhánh 3: Nhóm bệnh nhân thứ ba được tiêm hai lần, mỗi lần 1 mL kháng thể 316P, được dùng dưới da trong khoang bụng, với chế độ liều ở 150 mg, cứ 2 tuần dùng một lần, trong thời gian điều trị 12 tuần;
Atorvastatin được dùng 1 ngày một lần ở liều ổn định bằng 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg làm liệu pháp cơ sở.

Nhánh 4: Nhóm bệnh nhân thứ tư được tiêm hai lần, mỗi lần 1 mL dung dịch thuốc vờ, được dùng dưới da trong khoang bụng, cứ 2 tuần dùng một lần, trong thời gian điều trị 12 tuần;

Atorvastatin được dùng 1 ngày một lần ở liều ổn định bằng 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg làm liệu pháp cơ sở.

Nhánh 5: Nhóm bệnh nhân thứ năm được tiêm hai lần, mỗi lần 1 mL kháng thể 316P, được dùng dưới da trong khoang bụng, với chế độ liều ở 200 mg, với chế độ dùng 4 tuần một lần, trong thời gian điều trị 12 tuần;

dung dịch thuốc vờ được dùng thay cho việc dùng kháng thể 316P sao cho bệnh nhân có cùng chế độ tiêm như các bệnh nhân thuộc Nhánh từ 1 đến 4, nghĩa là, bệnh nhân được tiêm hai lần, mỗi lần 1 mL dung dịch thuốc vờ trong tuần 2, 6, và 10 và hai lần tiêm, mỗi lần 1 mL kháng thể 316P trong tuần 0, 4, 8, và 12;

Atorvastatin được dùng 1 ngày một lần ở liều ổn định bằng 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg làm liệu pháp cơ sở.

Nhánh 6: Nhóm bệnh nhân thứ sáu được tiêm hai lần, mỗi lần 1 mL kháng thể 316P, được dùng dưới da trong khoang bụng, với chế độ liều ở 300 mg, với chế độ dùng 4 tuần một lần, trong thời gian điều trị 12 tuần;

Dung dịch thuốc vờ được dùng thay cho việc dùng kháng thể 316P sao cho bệnh nhân có cùng chế độ tiêm như các bệnh nhân thuộc Nhánh từ 1 đến 4, nghĩa là, bệnh nhân được tiêm hai lần, mỗi lần 1 mL dung dịch thuốc vờ trong tuần 2, 6, và 10 và hai lần tiêm, mỗi lần 1 mL kháng thể 316P trong tuần 0, 4, 8, và 12;

Atorvastatin được dùng 1 ngày một lần ở liều ổn định bằng 10 mg, 20 mg, hoặc 40 mg làm liệu pháp cơ sở.

Tiêu chuẩn chính và phụ quan trọng:

Sự biến đổi hiệu lực chính là % thay đổi giá trị LDL tính được từ thời điểm ban đầu đến Tuần 12, được xác định như sau: 100x (giá trị LDL-C tính được ở Tuần 12 – giá trị LDL-C tính được ở thời điểm ban đầu)/giá trị LDL-C tính được ở thời điểm ban đầu.

Trong trường hợp giá trị LDL-C tính được ở Tuần 12 không sẵn có như được xác định ở trên thì giá trị LDL-C cuối cùng tính được được xác định trong thời gian có hiệu lực và trước cửa sổ thời gian Tuần 12 sẽ được dùng làm giá trị LDL-C tính được ở Tuần 12 bị mất (quy trình ngược lấy kết quả của lần quan sát cuối cùng (Last Observation Carried Forward - LOCF).

Tiêu chuẩn hiệu lực thứ hai là:

Sự thay đổi tuyệt đối giá trị LDL-C (mmol/L và mg/dL) từ giá trị ban đầu tính được đến Tuần 12, được xác định như sau: (giá trị LDL-C tính được ở Tuần 12-giá trị LDL-C tính được ở thời điểm ban đầu), sử dụng cùng công thức xác định và quy tắc gán như đối với tiêu chuẩn chính.

% bệnh nhân có LDL-C tính được < 70mg/dL (1,81 mmol/L) và <100 mg/dL (2,59 mmol/L) ở tuần 12.

% thay đổi ApoB từ thời điểm ban đầu đến Tuần 12: sử dụng cùng công thức xác định và quy tắc cho LDL-C, ngoại trừ giá trị cơ sở sẽ là giá trị ApoB xác định được ở lần thăm khám ngẫu nhiên (lần thăm khám 2) và trước khi tiêm IP lần thứ nhất, hoặc, nếu nhỡ, giá trị cuối cùng không theo kế hoạch thu được từ lần thăm khám 1 (Tuần-1) đến trước lần tiêm IP đầu tiên.

% thay đổi và mức thay đổi tuyệt đối (mmol/L và mg/dL) C không HDL từ thời điểm ban đầu đến tuần 12: sử dụng cùng công thức xác định và quy tắc cho LDL-C.

% thay đổi và mức thay đổi tuyệt đối (mmol/L và mg/dL) triglyxerit khi đói từ thời điểm ban đầu đến tuần 12: sử dụng cùng công thức xác định và quy tắc cho LDL-C, loại trừ các phép đo ở các bệnh nhân không đói hoặc các phép đo không ở trạng thái đói.

% thay đổi mức ApoA-1 từ thời điểm ban đầu đến tuần 12: sử dụng cùng công thức xác định và quy tắc cho AboB.

mức thay đổi tuyệt đối tỷ lệ AboB/ApoA-1 từ thời điểm ban đầu đến tuần 12: sử dụng cùng công thức xác định và quy tắc cho AboB.

% thay đổi Lp(a) từ thời điểm ban đầu đến tuần 12: sử dụng cùng công thức xác định và quy tắc cho ApoB. Trong trường hợp giá trị Lp(a) dưới giới hạn phát hiện, thì một nửa giá trị giữa 0 và giới hạn phát hiện sẽ được dùng để tính toán.

Các kết quả:

Hiệu lực làm giảm mức LDL-C của liệu pháp điều trị bằng 316P

Bảng 1 – LDL-C tính bằng mmol/L (mg/dL) ở tuần 12

LDL Cholesterol mmol/L (mg/dL)	Thuốc vờ	50mg E2W	200 mg E4W	100 mg E2W	300 mg E4W	150 mg E2W
Số bệnh nhân	N=20	N=19	N=20	N=20	N=21	N=18
Giá trị ban đầu						
Trung bình	3,489 (134,7)	3,214 (124,1)	3,318 (128,1)	3,422 (132,1)	3,500 (135,1)	3,238 (125,0)
Trung vị	3,134 (121)	3,121 (120,5)	3,225 (124,5)	3,225 (124,5)	3,250 (125,5)	3,121 (120,5)
Tuần 12						
Trung bình	3,173 (122,5)	1,859 (71,8)	1,722 (66,5)	1,251 (48,3)	1,766 (68,2)	0,860 (33,2)

Trung vị	3,121 (120,5)	1,813 (70,0)	1,567 (60,5)	1,101 (42,5)	1,632 (63,0)	0,984 (38,0)
Tuần 12 - thay đổi so với thời điểm ban đầu						
Trung bình	-0,317 (-12,2)	-1,355 (-52,3)	-1,595 (-61,6)	-2,171 (-83,8)	-1,733 (-66,9)	-2,378 (-91,8)
Trung vị	-0,265 (-10,3)	-1,295 (-50,0)	-1,593 (-61,5)	-2,117 (-81,8)	-1,904 (-73,5)	-2,363 (-91,3)
Tuần 12 - % thay đổi so với thời điểm ban đầu						
Trung bình	-6,08	-41,06	-47,23	-63,90	-48,29	-72,68
Trung vị	-6,92	-37,04	-49,46	-64,28	-51,98	-74,83

Mức giảm LDL-C (%) có ý nghĩa thống kê so với thời điểm ban đầu sau 12 tuần đều quan sát được ở tất cả các nhóm so với nhóm thuốc vờ. Mức giảm lớn nhất quan sát được là ở nhóm 100 mg E2W (-63.90%) và 150 mg E2W (-72,68%) so với mức giảm nhẹ ở nhóm thuốc vờ (-6,08%) (sự sai khác trung bình LS so với thuốc vờ lần lượt là -58,36% và -68,78%); các mức giảm này quan sát được sau khi tiêm lần đầu và được duy trì trong toàn bộ thời gian nghiên cứu và cụ thể hơn là trong toàn bộ thời gian nghỉ giữa các lần tiêm. Mức giảm LDL-C lớn hơn sau 12 tuần so với thời điểm ban đầu cũng quan sát được ở nhóm 200 mg và 300 mg E4W (-47,23% và 48,29%, tương ứng với sự sai khác trung bình LS so với thuốc vờ là (-42,53% và – 42,26%) cũng với mức giảm đáng kể nhỏ nhất khoảng -40% trong thời gian nghỉ tiêm giữa các lần. Trong số 18 bệnh nhân ở nhóm 150 mg E2W, 17 bệnh nhân có mức giảm LDL-C từ thời điểm ban đầu xuống > 50% ở tuần 12.

Tác động của việc điều trị bằng 316P đến các tiêu chuẩn hiệu lực quan trọng khác

	Thuốc vờ	50 mg E2W	200 mg E4W	100 mg E2W	300 mg E4W	150 mg E2W
Số lượng bệnh nhân	N=20	N=19	N=20	N=20	N=21	N=18
Cholesterol mmol/L						
Thời điểm ban đầu						
Trung bình	5,521	5,286	5,305	5,386	5,416	5,388
Trung vị	5,458	5,232	5,394	5,199	5,180	5,361
Tuần 12						
Trung bình	5,378	3,974	3,709	3,288	3,778	2,922
Trung vị	5,258	3,937	3,587	3,238	3,393	2,823
Tuần 12 thay đổi so với thời điểm ban đầu						
Trung bình	-0,143	-1,313	-1,596	-2,098	-1,638	-2,466
Trung vị	-0,188	-1,399	-1,716	-2,163	-2,020	-2,331
Tuần 12 % thay đổi so với thời điểm ban đầu						
Trung bình	-1,47	-24,21	-29,54	-38,97	-29,61	-45,21
Trung vị	-3,73	-23,34	-29,51	-40,21	-33,48	-45,03
Cholesterol không-HDL (mmol/L)						
Tuần 12 % thay đổi so với thời điểm ban đầu						
Trung bình	-2-29	-35,23	-40,07	-54,78	-41,17	-63,71

Trung vị	-4,71	-36,62	-39,91	-55,91	-45,55	-65,94

Các kết quả thống nhất (mức giảm) quan sát được đối với tổng mức C, mức ApoB, mức C không HDL. Đối với HDL-C, có xu hướng tăng ở tất cả các nhóm, mô hình tương tự quan sát được đối với ApoA-1. Kháng thể 316P được dung nhận tốt trong 12 tuần điều trị ở tất cả các liều/chế độ liều được thử nghiệm. Đáng chú ý là mức troponin không thay đổi ghi nhận được ở tất cả các nhóm điều trị.

Kết luận:

Các kết quả của nghiên cứu này cho thấy các liều và chế độ dùng E2W hoặc E4W và các liều khác nhau của kháng thể kháng PCSK9, 316P như được sử dụng trong nghiên cứu này là liệu pháp hiệu quả và an toàn để làm giảm mức LDL-C ở các bệnh nhân mắc bệnh tăng lipoprotein huyết và hoặc tăng lipit huyết và do đó, để điều trị bệnh tăng lipoprotein huyết và/hoặc tăng lipit huyết. Các kết quả toàn thể tốt nhất thu được khi sử dụng chế độ liều 150mg E2W. Tuy nhiên, nhờ tinh thần của bệnh nhân thoải mái hơn chỉ phải dùng kháng thể một tháng một lần, cũng như dùng E4W với hai chế độ liều được thử nghiệm trong nghiên cứu trong sáng chế các kết quả rất tốt cũng đã thu được.

Nghiên cứu 2

Đây là nghiên cứu chọn ngẫu nhiên, mù kép, 3 nhóm song song, kiểm soát-thuốc vờ, liều/chế độ liều cố định, nhiều tâm, thời gian nghiên cứu 8 tuần ở các đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát, tuổi từ 18 đến 75 tuổi. Một mục đích của nghiên cứu này là để đánh giá hiệu lực và độ an toàn của kháng thể 316P ở bệnh nhân có mức LDL-C gia tăng (≥ 100 mg/dL hoặc 2,59 mmol/L) được điều trị bằng liều atorvastatin ổn định bằng 10 mg.

Trong giai đoạn sàng lọc, các bệnh nhân được làm ổn định bằng atorvastatin 10 mg trong ít nhất 6 tuần, nếu họ chưa sẵn sàng. Sau đó, sau 1 tuần sàng lọc nữa, các bệnh nhân này được chọn ngẫu nhiên theo tâm thông qua IVRS/IWRS với tỷ lệ 1:1:1 cho một trong ba nhóm điều trị (thuốc vờ đối với nhóm dùng 316P + atorvastatin 80 mg, 316P 150 mg E2W + atorvastatin 80 mg, 316P 150 mg E2W + atorvastatin 10 mg) và được điều trị theo cách mù kép trong gần 8 tuần. 316P được dùng 2 tuần một lần ở một vị trí thông qua tiêm dưới da và atorvastatin được dùng qua đường miệng 1 ngày một lần vào buổi tối tại nhà. Sau giai đoạn điều trị mù kép là giai đoạn 8-tuần tiếp theo.

Khoảng 90 bệnh nhân (30 bệnh nhân/nhóm điều trị) được thu nhận và chọn ngẫu nhiên từ khoảng 20 vị trí.

Các mục đích

Mục đích chính

Để đánh giá tác động của 316P đến mức LDL-C so với thuốc vờ khi cùng được dùng với 80 mg atorvastatin sau 8 tuần điều trị ở bệnh nhân có mức LDL-C ≥ 100mg/dL (≥ 2,59 mmol/L) bằng atorvastatin 10 mg.

Mục đích thứ yếu

Các mục đích thứ yếu quan trọng được nêu trong KRM này là:

- Để đánh giá tác động của 316P đến mức lipit khác so với thuốc vờ, khi cùng được dùng với 80 mg atorvastatin sau 8 tuần điều trị
- Để đánh giá tác động của 316P khi cùng được dùng với atorvastatin liều cao (80 mg) so với atorvastatin 10mg
- Để đánh giá độ an toàn và tính dung nhận 316P khi cùng được dùng với 2 liều atorvastatin khác nhau
- Để đánh giá tác động của 316P đến các tiêu chuẩn ngoại ngoại suy khác: mức glucoza huyết thanh khi đói, hemoglobin A1c (HbA1c) được glycat hóa, protein dễ phản ứng với C có độ nhạy cao (high-sensitivity C-reactive protein - hs-CRP).

Chọn bệnh nhân:

Tiêu chuẩn chọn:

– Các bệnh nhân (các bệnh nhân được điều trị làm giảm mức lipit không dùng atorvastatin/ hoặc không ở liều atorvastatin ổn định 10 mg trong ít nhất là 6 tuần trước khi giai đoạn sàng lọc, hoặc bệnh nhân không dùng thuốc) mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát chắc chắn có mức LDL-C ≥ 100 mg/dL (≥ 2,59 mmol/L) ở thời điểm cuối của giai đoạn chạy thử nghiệm sử dụng liệu pháp atorvastatin (Tuần -1).

hoặc

– Các bệnh nhân mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát được điều trị bằng liều atorvastatin ổn định 10 mg trong ít nhất là 6 tuần trước giai đoạn sàng lọc và chắc chắn có mức LDL-C ≥ 100 mg/dL (≥ 2,59 mmol/L) ở lần thăm khám sàng lọc (Tuần -1).

Tiêu chuẩn loại trừ:

– LDL-C < 100 mg/dL (< 2,59 mmol/L) ở Tuần -1 (V1):

- Sau giai đoạn chạy thử nghiệm sử dụng liệu pháp atorvastatin 10 mg ở bệnh nhân được điều trị làm giảm mức lipit không dùng atorvastatin/ hoặc không ở liều atorvastatin ổn định 10 mg trong ít nhất là 6 tuần trước giai đoạn sàng lọc, hoặc bệnh nhân không dùng thuốc.
  hoặc
- Vào lần thăm khám đầu tiên đối với bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin 10 mg ở liều ổn định trong ít nhất là 6 tuần trước khi thăm kháng sàng lọc Tuần -1.

– BMI < 18 hoặc > 40 kg/m² ở Tuần -7 hoặc Tuần -1.
– Các bệnh nhân trước đó không được hướng dẫn về chế độ ăn kiêng làm giảm cholesterol.
– Sử dụng statin không phải atorvastatin 10 mg, hoặc sử dụng các thuốc khác làm giảm mức lipit, nhưng không chỉ giới hạn ở, các fibrat, nhựa của axit mật, niaxin > 500 mg, chất ức chế ICA, hoặc axit béo omega-3 ở liều > 1000 mg trong giai đoạn sàng lọc.
– Các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 1.
– Các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2 được điều trị bằng insulin.
– Các bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2 và có HbA1c ≥ 8,5% ở Tuần -7 hoặc Tuần -1 (được đánh giá là ít được kiểm soát).
– Các kết quả thử nghiệm xác định được trước khi chọn ngẫu nhiên:
  - Thử nghiệm cho kết quả dương tính với kháng nguyên bề mặt viêm gan B và/hoặc kháng thể viêm gan C.
  - Triglyxerit (TG) > 350 mg/dL (> 3,95 mmol/L) ở Tuần -7 hoặc Tuần -1.
  - Bạch cầu trung tính < 1,500/mm³ và/hoặc tiểu cầu < 100,000/mm³.
  - Thử nghiệm chỉ báo mang thai trong nước tiểu hoặc huyết thanh cho kết quả dương tính ở nữ giới có khả năng mang thai.
  - Mức TSH nhạy bất thường (> ULN hoặc < LLN) theo giá trị bình thường của phòng thí nghiệm trung tâm.
  - Bằng chứng suy thận được xác định bằng:
    - Nam giới: creatinin huyết thanh > 1,5 x ULN.
    - Nữ giới: creatinin huyết thanh > 1,4 x ULN.
  - ALT hoặc AST > 2xULN (cho phép lặp lại 1 thử nghiệm).

- CPK > 3xULN (cho phép lặp lại 1 thử nghiệm).

- Tất cả các chống chỉ định đối với quy trình dựa trên liệu pháp cơ sở (nghĩa là, atorvastatin) hoặc cảnh báo/lưu ý sử dụng (nếu cần) như được thể hiện trong quy định ghi nhãn sản phẩm quốc gia tương ứng được sử dụng để xác định các tiêu chuẩn loại trừ.
- Tính nhạy đã biết đối với liệu pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng.
- Nữ giới đang mang thai hoặc đang cho con bú.
- Nữ giới có khả năng mang thai nhưng không dùng biện pháp tránh thai có hiệu quả.

Thời gian nghiên cứu của trong từng giai đoạn của mỗi đối tượng:

Thời gian tham gia nghiên cứu phụ thuộc vào trạng thái của bệnh nhân ở giai đoạn sàng lọc:

- Đối với các bệnh nhân nhận atorvastatin 10 mg ở liều ổn định trong ít nhất là 6 tuần trước khi sàng lọc, thời gian tham gia nghiên cứu khoảng 17 tuần kể cả giai đoạn sàng lọc 1 tuần, giai đoạn điều trị mù kép 8 tuần và giai đoạn 8 tuần tiếp theo (xem, Fig.5).
- Đối với các bệnh nhân được điều trị giảm lipit không dùng atorvastatin/hoặc không ở liều atorvastatin ổn định 10 mg trong ít nhất là 6 tuần trước khi sàng lọc, hoặc bệnh nhân không dùng thuốc, thời gian tham gia nghiên cứu khoảng 23 tuần kể cả giai đoạn sàng lọc 7 tuần (bao gồm giai đoạn chạy 6 tuần), giai đoạn điều trị mù kép 12 tuần, và giai đoạn 8 tuần tiếp theo (xem, Fig.4).

Hoạt chất:

Kháng thể 316P

Kháng thể 316P kháng thể người có chiều dài đầy đủ chứa HCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90 và LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 92 trong phần liệt kê trình tự. Các trình tự CDR được thể hiện trong SEQ ID NO: 76, 78, và 80 (CDR1, CDR2, CDR3 của chuỗi nặng) cũng như trong SEQ ID NO: 84, 86, và 88 (CDR1, CDR2, CDR3 của chuỗi nhẹ).

Kháng thể 300N

Kháng thể 300N kháng thể người có chiều dài đầy đủ chứa HCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 218 và LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 226 trong phần liệt kê trình tự. Các trình tự CDR được thể hiện trong SEQ ID NO: 220, 222, và 224

(CDR1, CDR2, CDR3 của chuỗi nặng) cũng như trong SEQ ID NO: 228, 230, và 232 (CDR1, CDR2, CDR3 của chuỗi nhẹ).

Các nhánh nghiên cứu:

Nhánh 1: Nhóm bệnh nhân đầu tiên được tiêm một liều dưới da 1 ml kháng thể 316P, được dùng trong khoang bụng 2 tuần một lần, với chế độ liều ở 150 mg, trong giai đoạn điều trị mù kép 8 tuần;

Atorvastatin được dùng 1 ngày một lần ở liều ổn định bằng 10 mg làm liệu pháp cơ sở.

Atorvastatin được dùng ở liều 80 mg một lần trong giai đoạn điều trị mù kép 8 tuần.

Nhánh 2: Nhóm bệnh nhân thứ hai được tiêm một liều dưới da 1 ml dung dịch thuốc vờ, được dùng trong khoang bụng 2 tuần một lần, với chế độ liều ở 150 mg, trong giai đoạn điều trị mù kép 8 tuần;

Atorvastatin được dùng 1 ngày một lần ở liều ổn định bằng 10 mg làm liệu pháp cơ sở.

Atorvastatin được dùng ở liều 80 mg (2 viên nén atorvastatin 40mg được bao nang) một lần trong giai đoạn điều trị mù kép 8 tuần.

Nhánh 3: Nhóm bệnh nhân thứ ba được tiêm một liều dưới da 1 ml kháng thể 316P, được dùng trong khoang bụng 2 tuần một lần, với chế độ liều ở 150 mg, trong giai đoạn điều trị mù kép 8 tuần;

Atorvastatin được dùng 1 ngày một lần ở liều ổn định bằng 10 mg làm liệu pháp cơ sở.

Atorvastatin được dùng ở liều 10 mg (1 viên nén atorvastatin 10mg được bao nang + 1 viên nén thuốc vờ tương ứng) một lần trong giai đoạn điều trị mù kép 8 tuần.

Tiêu chuẩn giai đoạn còn hiệu lực chính và phụ quan trọng

Biến hiệu lực chính là % thay đổi giá trị LDL tính được từ thời điểm ban đầu đến Tuần 8, được xác định như sau: 100x (giá trị LDL-C tính được ở Tuần 8 – giá trị LDL-C tính được ở thời điểm ban đầu)/giá trị LDL-C tính được ở thời điểm ban đầu.

Trong trường hợp giá trị LDL-C tính được không có sẵn ở Tuần 8 như được xác định ở trên thì giá trị LDL-C cuối cùng tính được xác định được trong thời gian còn hiệu lực và trước cửa sổ thời gian tuần 8 sẽ được sử dụng làm giá trị LDL-C tính được cho

Tuần 8 bị mất (quy trình ngược lấy kết quả của lần quan sát cuối cùng (Last Observation Carried Forward - LOCF).

Tiêu chuẩn phụ quan trọng:

Biến hiệu lực phụ là:

- Mức thay đổi tuyệt đối của giá trị LDL-C (mmol/L và mg/dL) từ thời điểm ban đầu đến Tuần 8, được xác định như sau: (giá trị LDL-C tính được ở Tuần 8-giá trị LDL-C tính được ở thời điểm ban đầu), sử dụng cùng công thức xác định và quy tắc gán như đối với tiêu chuẩn chính
- % bệnh nhân có LDL-C tính được<70mg/dL (1,81 mmol/L) và <100 mg/dL (2,59 mmol/L) ở Tuần 8
- % thay đổi ApoB từ thời điểm ban đầu đến Tuần 8
- % thay đổi và mức thay đổi tuyệt đối của giá trị C không HDL (mmol/L và mg/dL) từ thời điểm ban đầu đến Tuần 8
- % thay đổi và mức thay đổi tuyệt đối của giá trị tổng C (mmol/L và mg/dL) từ thời điểm ban đầu đến Tuần 8
- % thay đổi và mức thay đổi tuyệt đối của giá trị triglyxerit (mmol/L và mg/dL) khi đói từ thời điểm ban đầu đến Tuần 8
- % thay đổi mức ApoA-1 từ thời điểm ban đầu đến Tuần 8.
- mức thay đổi tuyệt đối tỷ lệ AboB/ApoA-1 từ thời điểm ban đầu đến Tuần 8
- % thay đổi Lp(a) từ thời điểm ban đầu đến Tuần 8

Giả thiết về tính toán cỡ mẫu

Nghiên cứu được kỳ vọng bao gồm khoảng 90 bệnh nhân.

Để phát hiện sự sai khác của 20% thay đổi LDL-C từ thời điểm ban đầu đến tuần 8 giữa nhóm 316P 150 mg + atorvastatin 80 mg và nhóm thuốc vờ cho 316P + atorvastatin 80 mg, giả sử tỷ lệ 5% tiêu chuẩn chính không ước giá được, thì 30 bệnh nhân/nhánh được ước tính cho kết quả 95%, với độ lệch chuẩn là 20%, và sử dụng thử nghiệm t hai chiều ở mức có nghĩa 0,05.

Tính toán sử dụng nQuery Advisor 6.01.

Phương pháp thống kê

Nhóm phân tích

Nhóm hiệu lực

Nhóm phân tích hiệu lực chính là nhóm chủ đích điều trị thay đổi (modified intent-to-treat - mITT).

Nhóm chủ đích điều trị thay đổi

Nhóm mITT: nhóm được chọn ngẫu nhiên bằng tiêu chuẩn chính ước giá được.

tiêu chuẩn chính ước giá được khi cả hai điều kiện sau được đáp ứng:

- Tính khả dụng của ít nhất một giá trị LDL-C tính được từ lần thăm khám 1 (Tuần -1) và cho đến trước lần tiêm IP thứ nhất.
- Tính khả dụng của ít nhất một LDL-C tính được trong giai đoạn còn hiệu lực và, trong hoặc trước cửa sổ thời gian Tuần 8.

Các bệnh nhân trong nhóm mITT được phân tích theo nhóm điều trị được chỉ định ngẫu nhiên.

Nhóm đề cương nghiên cứu (Per-protocol- PP)

Nhóm PP là phân nhóm của nhóm mITT, loại trừ các bệnh nhân:

- có độ lệch chuẩn quy trình quan trọng ảnh hưởng đến giá trị LDL-C ban đầu hoặc ảnh hưởng đến việc đánh giá LDL-C ở Tuần 8,
- nhận liệu pháp điều trị bị chống chỉ định, có khả năng ảnh hưởng đến mức lipit trong gian đoạn trước khi điều trị hoặc trong giai đoạn còn hiệu lực trước khi đánh giá tiêu chuẩn chính
- kém tuân thủ việc điều trị bằng 316P dùng trong màng bụng.
- kém tuân thủ việc điều trị bằng atorvastatin không dùng trong màng bụng trong giai đoạn trước điều trị hoặc kém tuân thủ việc điều trị bằng atorvastatin trong màng bụng trong 3 ngày trước khi đánh giá tiêu chuẩn chính.

Nhóm an toàn

Nhóm an toàn được xác định là nhóm đã chọn ngẫu nhiên và thực tế nhận ít nhất là một liều hoặc một phần liều 316P IP được phân tích dựa trên liều điều trị thực tế được dùng. Các bệnh nhân được điều trị nhưng không được chọn ngẫu nhiên sẽ không được coi là được chọn ngẫu nhiên và sẽ bị loại trừ khỏi nhóm bất kỳ. Cảm giác an toàn của bệnh nhân được điều trị và không chọn ngẫu nhiên sẽ được ghi chép riêng biệt.

Phân tích tiêu chuẩn hiệu lực chính

% thay đổi LDL-C tính được từ thời điểm ban đầu đến Tuần 8 bằng phương pháp LOCF như được xác định ở trên, được phân tích ở nhóm mITT sử dụng mô hình phân tích phương sai (analysis of covariance - ANCOVA) với nhóm điều trị được dùng làm

hiệu lực cố định và và giá trị LDL-C ban đầu làm đồng biến. Yếu tố của nhóm điều trị có 3 mức: thuốc vờ + atorvastatin 80 mg, 316P 150 mg E2W + atorvastatin 10 mg và 316P 150 mg E2W + atorvastatin 80 mg.

Trong toàn bộ mô hình ANCOVA, nhóm 316P 150 mg E2W + atorvastatin 80 mg được so sánh với nhóm thuốc vờ + atorvastatin 80 mg sử dụng mức đối lập thích hợp và khoảng tin cậy (confidence interval - CI) 95% của sự sai khác sẽ được cung cấp.

Không thực hiện sự so sánh chính thức với nhóm 316P 150 mg E2W + atorvastatin 10 mg: CI chỉ 95% đối với sự sai khác so với các nhánh khác được cung cấp.

Phân tích tiêu chuẩn hiệu lực phụ quan trọng

Các biến hiệu lực phụ liên tục được phân tích trong nhóm mITT sử dụng cùng mô hình ANCOVA như đối với tiêu chuẩn chính. Đối với triglyxerit và LP(a) được biết là có phân bố không Gaussian, phương pháp ANCOVA dựa trên thứ hạng được sử dụng.

Các biến hiệu lực phụ ở dạng nhị phân được phân tích trong nhóm mITT sử dụng mô hình hồi quy log điều kiện chính xác với nhóm điều trị và mức LDL-C ban đầu làm hiệu lực.

Phân tích độ an toàn

Phân tích độ an toàn dựa trên các tác dụng phụ đã ghi chép (adverse event – AE) (nếu có) và thông tin khác về độ an toàn, như số liệu thử nghiệm lâm sàng, dấu hiệu của sự sống, và ECG.

Giai đoạn TEAE được xác định là thời điểm kể từ lần tiêm IP thứ nhất đến lần tiêm IP cuối cùng + 70 ngày (10 tuần).

AE quan tâm bao gồm các dấu hiệu sau:

- xuất hiện phản ứng tại vị trí tiêm (HLT "các phản ứng tại vị trí tiêm")
- xuất hiện phản ứng dị ứng (HLGT "các phản ứng dị ứng")
- bệnh nhân có LDL-C <25 mg/dL (nếu có) hoặc LDL-C <15 mg/dL (nếu có).

Các phân tích đánh giá khác

Các tiêu chuẩn đánh giá khác được xác định dưới đây là các biến ngoại suy. Chúng bao gồm các thông số chuyển hóa và viêm:

- sự thay đổi tuyệt đối của HbA1c (%) từ thời điểm ban đầu đến Tuần 8
- sự thay đổi tuyệt đối từ thời điểm ban đầu của glucoza huyết tương khi đói (mmol/L) đến Tuần 8
- % thay đổi so với thời điểm ban đầu của hs-CRP đến Tuần 8.

Các tiêu chuẩn này được tóm tắt trong nhóm m-ITT theo các thời điểm sử dụng phương pháp thống kê mô tả. Profin thời gian (kể cả giá trị LOCF) của từng thông số cũng được xây dựng thành đồ thị điểm cho nhóm điều trị với sai số chuẩn tương ứng.

Tiêu chuẩn PCSA cho hs-CRP cũng được tóm tắt trong nhóm điều trị sử dụng phương pháp thống kê mô tả.

Các kết quả

Nghiên cứu 2 là nghiên cứu nhiều tâm, phân nhóm ngẫu nhiên, mù kép, nhóm song song, thuốc vờ-được kiểm soát, 8-tuần được tiến hành ở Mỹ để đánh giá hiệu lực và độ an toàn của 316P ở các bệnh nhân có mức LDL-C gia tăng (≥ 100 mg/dL hoặc 2,59 mmol/L), được điều trị bằng atorvastatin liều ổn định 10 mg trong ít nhất bằng 6 tuần. Sau giai đoạn mù kép 8-tuần, bệnh nhân trải qua giai đoạn 8 tuần tiếp theo.

Mục đích chính của nghiên cứu là đánh giá tác động của 316P đến mức LDL-C so với thuốc vờ khi cùng được dùng với 80 mg atorvastatin sau 8 tuần điều trị ở bệnh nhân có LDL-C ≥ 100mg/dL (≥ 2,59 mmol/L) trước đó đã điều trị bằng atorvastatin 10 mg. Ước giá hiệu lực của việc cùng dùng 316P với liều cao atorvastatin (80 mg) so với hiệu lực của việc cùng dùng 316P với atorvastatin 10mg là một trong số các mục đích khác. Chế độ liều 150 mg, 2 tuần dùng một lần (E2W) so với thuốc vờ được đánh giá.

Phân tích hiệu lực được thực hiện trên 88 bệnh nhân (29 bệnh nhân ở nhóm thuốc vờ + atorvastatin 80 mg, 29 bệnh nhân ở nhóm 316P 150 mg + atorvastatin 10 mg, và 30 bệnh nhân ở nhóm 316P 150 mg + atorvastatin 80 mg).

Nhân khẩu học và các đặc điểm ban đầu là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 58,0 tuổi (25,0% bệnh nhân ≥ 65 tuổi). Giá trị LDL-C và tổng-C trung bình ở thời điểm ban đầu nằm trong khoảng từ 3,101 mmol/L đến 3,288 mmol/L, và nằm trong khoảng từ 5,447 mmol/L đến 5,200 mmol/L, tương ứng.

Hiệu lực:

Mức giảm có ý nghĩa thống kê tính bằng % thay đổi của LDL-C từ thời điểm ban đầu ở 8 tuần quan sát được ở nhóm 316P 150 mg + atorvastatin 80 mg so với nhóm thuốc vờ + atorvastatin 80 mg (giá trị khác biệt trung bình LS bằng -55,8%; $p < 0,0001$). Do không có sự phân bố theo mô hình Gaussian và tính không đồng đều của phương sai của tiêu chuẩn hiệu lực chính nên phân tích tính nhạy cũng được thực hiện sử dụng phân tích phương sai dựa trên thứ bậc mà cho các kết quả tương tự nhau: ước giá kích thước hiệu lực của 316P 150 mg + atorvastatin 80 mg so với thuốc vờ + atorvastatin 80 mg - 54,5%,

$p < 0.0001$. Mức giảm mạnh từ giá trị ban đầu thấy được ở cả hai nhóm, trong đó nhóm 316P 150 mg được dùng cùng với atorvastatin, với mức giảm trung bình bằng – 70,4 % đối với nhóm 316P 150 mg + atorvastatin 10 mg, và – 70,6% đối với nhóm 316P 150 mg + atorvastatin 80 mg so với mức giảm trung bình -26,9% trong nhóm thuốc vờ + atorvastatin 80 mg.

Các kết quả thống nhất được thấy đối với các giá trị tổng-C, ApoB, C không HDL và tỷ lệ Apo-B/ApoA-1. Đối với HDL-C, mức tăng tính bằng % thay đổi so với thời điểm ban đầu được quan sát thấy ở cả hai nhóm điều trị, trong đó 316P 150 mg được cùng dùng với atorvastatin 10 mg hoặc 80 mg (LS trung bình + 2,6 %, và + 5,8%, tương ứng) so với mức giảm ở nhóm thuốc vờ + atorvastatin 80 mg (LS trung bình -3,6 %).

Độ an toàn:

316P được dung nhận tốt trong 8 tuần điều trị ở tất cả các nhóm điều trị. Đáng chú ý là, không có sự thay đổi mức troponin ghi nhận được ở tất cả các nhóm điều trị.

Kết luận:

Mức giảm có ý nghĩa thống kê tính bằng % thay đổi so với thời điểm ban đầu của LDL-C ở 8 tuần ở nhóm 316P 150 mg + atorvastatin 80 mg so với nhóm thuốc vờ + atorvastatin 80 mg (Sự khác biệt trung bình LS bằng -55,8%; $p < 0,0001$). Mức tác động tương tự quan sát được với 316P ghi nhận được ở các liều atorvastatin (10 mg hoặc 80 mg) với mức giảm mạnh của LDL-C khi được dùng cùng với hai liều atorvastatin này.

Các kết quả thống nhất thấy được đối với tổng C, ApoB, C không HDL và tỷ lệ Apo-B/ApoA-1. Đối với HDLC, có xu hướng tăng ở cả hai nhóm điều trị, trong đó 316P 150 mg được dùng cùng với atorvastatin 10 mg hoặc 80 mg.

316P 150 mg E2W được dung nhận tốt trong 8 tuần điều trị ở tất cả các nhóm điều trị. Không có dấu hiệu không an toàn nào được ghi nhận.

Hiệu lực của 316P 150 mg E2W cũng như profin an toàn tốt được khẳng định trong nghiên cứu, bất kể liều atorvastatin được dùng (10 mg hoặc 80 mg).

Nghiên cứu 3

Đây là thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên, mù kép, thuốc vờ-được kiểm soát, liều tăng theo cấp số nhân, nhiều tâm ở đối tượng mắc bệnh tăng cholesterol huyết nguyên phát.

Mục đích của nghiên cứu này là để xác định xem liệu kháng thể đơn dòng ở người có chiều dài đầy đủ kháng PCSK9 (316P) có hiệu quả và an toàn không dưới dạng chất

chủ yếu hoặc chất bổ trợ để làm giảm LDL-C ở bệnh nhân mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị lai (HeFH) hoặc các dạng khác của bệnh tăng cholesterol huyết không có tiền sử gia đình nguyên phát (nonFH). 61 đối tượng là người trưởng thành mắc HeFH (n=21) hoặc nonFH (n=30) đã được ghi nhận trong tài liệu, được điều trị bằng liệu pháp atorvastatin ổn định và chế độ ăn (atorvaRx) hoặc nonFH (n=10) chỉ điều trị bằng chế độ ăn uống được tham gia thử nghiệm lâm sàng này. Các đối tượng được điều trị bằng liệu pháp atorvastatin ổn định có LDL-C ≥2,6 mmol/L và các đối tượng chỉ điều trị bằng chế độ ăn uống có LDL-C ≥3,4 mmol/L. 316P ở liều 50, 100 và 150 mg được dùng dưới da (sc) vào ngày 1, 29 và 43. tiêu chuẩn chính là tỷ lệ và mức độ trầm trọng của các sự kiện bất lợi xuất hiện khi điều trị TEAE. tiêu chuẩn hiệu lực chính là % và mức thay đổi tuyệt đối của LDL-C trong huyết thanh từ thời điểm ban đầu đến thời điểm tại mỗi lần thăm khám. Các tiêu chuẩn khác bao gồm apolipoprotein (apo) B, tổng cholesterol, HDL-C, VLDL-C, và tỷ lệ apoB/apoA1. 109 bệnh nhân được sàng lọc, và 61 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên (14 thuốc vờ, 47 316P) với 100% hoàn thành giai đoạn điều trị 148 +/-7 ngày và giai đoạn tiếp theo. So sánh với nhóm nonFH, độ tuổi của nhóm FH trẻ hơn (trung bình 40 tuổi so với 52 tuổi), có nhiều nam giới hơn (81% so với 57%) và dùng liều atorvastatin cao hơn (52% dùng liều 40 mg so với 3% dùng liều này). LDL-C tại thời điểm ban đầu là 3,45, 2,88 và 4,46 mmol/L trong nhóm FH, nonFH atorvaRx và nhóm nonFH chỉ điều trị bằng chế độ ăn, tương ứng. Nhóm điều trị bằng 316P cho mức giảm trung bình (%) của LDL-C đứng đầu nhóm statin vào ngày 57 of 35.6%, 50.2% và 57,5% ở liều 50, 100 và 150 mg, tương ứng, ở nhóm mắc FH và nonFH kết hợp. Mặc dù không tiến hành phân tích thống kê nhưng dường như không có sự khác biệt về đáp ứng giữa nhóm FH và nonFH hoặc giữa nhóm điều trị bằng statin hoặc không. Đáp ứng với 316P được thể hiện trên Fig.1, 2 và 3. Các thay đổi có lợi thấy được ở mức HDL-C và apoA1. Không quan sát thấy các sự kiện bất lợi và việc điều trị được dung nhận tốt. Không có tác dụng bất lợi liên quan đến dược chất được phát hiện thấy khi thử nghiệm chức năng gan hoặc các thông số thử nghiệm khác.

Thử nghiệm đầu tiên, đa liều, chứng minh khái niệm của chất ức chế PCSK9, ở bệnh nhân FH và nonFH được điều trị bằng liều ổn định statin, cho thấy rằng việc điều trị bằng kháng thể PCSK9, như 316P, là một tùy chọn điều trị hứa hẹn cho các bệnh nhân mắc hoặc không mắc HeFH có mức cholesterol gia tăng khi điều trị bằng statin.

Nghiên cứu 4

Đây là nghiên cứu trên động vật về tác dụng làm giảm mức cholesterol của 316P, một kháng thể đơn dòng ức chế PCSK9 người có chiều dài đầy đủ, ở chuột đồng đực Syrian

Giới thiệu

Thụ thể LDL trong gan là thành phần chính để nội cân bằng cholesterol. PCSK9 điều hòa mức LDLR trong gan bằng cách tăng cường sự phân hủy nó. Việc phiên mã cả LDLR lẫn PCSK9 đều bị điều hòa tăng bởi statin thông qua SREBP-2, nhờ đó giới hạn mức độ mà statin có thể làm giảm LDL-cholesterol (LDL-C) ở người và thậm chí ở các động vật gậm nhấm khi statin không hiệu quả trong việc làm giảm LDL-C.

Mục đích

Mục đích của nghiên cứu này là nghiên cứu tác động của 316P, kháng thể đơn dòng ở người kháng PCSK9 người, một mình và kết hợp với statin, đến sự biểu hiện của LDLR trong gan và tác dụng thu được đến mức LDL-C trong huyết thanh.

Các kết quả

Ở chuột đồng, việc tiêm dưới da liều đơn của 316P (1/3/10 mg/kg) làm giảm LDL-C theo cách phụ thuộc liều và kéo dài hơn 2 tuần. Tác động lớn nhất đến LDL-C (-17/-27/-60%) được thấy trong 7 ngày. Số liệu dược động học của 316P phù hợp với tác động phụ thuộc liều đến LDL-C. Việc điều trị bằng atorvastatin ở liều được dung nhận tối đa không có tác động đến sự biểu hiện LDLR trong gan và không làm giảm LDL-C. 316P kết hợp với atorvastatin có thể khắc phục được sự biểu hiện LDLR tăng lên do kháng statin và LDL-C huyết thanh bị giảm. Việc điều trị kết hợp sẽ hiệu quả hơn so với điều trị bằng một mình 316P, mặc dù một mình atorvastatin không cho hiệu quả.

Kết luận

Việc ức chế PCSK9 sẽ làm giảm LDL-C theo cách phụ thuộc liều ở chuột đồng. Tuy nhiên, khi được dùng kết hợp với liều thông thường không cho hiệu quả của atorvastatin, có thể quan sát thấy LDL-C có thể giảm. Số liệu này gợi ý rằng việc làm trung hòa PCSK9 sẽ khắc phục một cách có hiệu quả hiện tượng kháng statin quan sát được ở mô hình chuột đồng. Số liệu này cùng với các kết quả thu được ở nghiên cứu pha I trên người, trong đó mức giảm LDL-C lớn hơn 60% và kéo dài trong 30 ngày, sau khi dùng liều đơn trong tĩnh mạch. Điều này khẳng định rằng chuột đồng là mô hình thích hợp để nghiên cứu các dược chất có đích là PCSK9.

Nghiên cứu 5

Đây là nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên, mù kép, nhóm song song thuốc vờ-được kiểm soát, không cân bằng (2:1, 316P:thuốc vờ) với mở rộng nghiên cứu mở.

(Các) mục đích

Mục đích chủ yếu của nghiên cứu này là để đánh giá độ an toàn dài hạn và khả năng dung nhận của 316P trong giai đoạn điều trị chủ yếu ở bệnh nhân mắc bệnh tăng cholesterol huyết có nguy cơ mắc bệnh tim mạch không được kiểm soát hợp lý bằng liệu pháp điều trị làm giảm lipit của họ.

Các mục đích thứ yếu là:

- Để đánh giá độ an toàn dài hạn và khả năng dung nhận của 316P trong toàn bộ thời gian nghiên cứu.
- Để đánh giá tác động của 316P đến mức LDL-C sau 12 tuần điều trị so với thuốc vờ.
- Để đánh giá hiệu lực dài hạn của 316P đến mức LDL-C.
- Để đánh giá tác động của 316P đến tổng C, C không HDL, ApoB, HDL-C, tổng glyxerit, ApoA-1, tỷ lệ ApoB/ApoA-1, và Lp (a) sau 12 tuần điều trị so với thuốc vờ và sau khi điều trị dài hạn
- Để đánh giá việc phát triển kháng thể kháng 316P.
- Để đánh giá dược động học của 316P.
- Để phát hiện tác động của 316P đến các sự kiện tim mạch đã thông báo trong thời gian điều trị chính so với thuốc vờ và trong toàn bộ thời gian nghiên cứu.

Thiết kế nghiên cứu

Các bệnh nhân sẽ được phân loại theo nhóm bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị lai (heFH), có tiền sử nhồi máu cơ tim trước đó (MI) hoặc đột quỵ, điều trị bằng statin liều cao (nghĩa là, atorvastatin từ 40 đến 80 mg hằng ngày hoặc rosuvastatin từ 20 đến 40 mg hằng ngày) và vùng địa lý. Các bệnh nhân được nhận ngẫu nhiên 316P sẽ nhận 150 mg dưới da, 2 tuần 1 lần. Liều/chế độ liều này, được đánh giá trong chương trình Pha 1, cũng là một trong số liều/chế độ liều được đánh giá trong chương trình pha 2. Đối với nghiên cứu này, việc dùng 150 mg dưới da, 2 tuần 1 lần được chọn làm liều/chế độ liều cho mức phơi nhiễm toàn thân cao nhất với 316P nằm trong khoảng liều/chế độ liều chắn chắn có hiệu quả. Liều và chế độ liều này có thể được điều chỉnh, nếu cần, đến liều/số lần dùng khác trong thời gian nghiên cứu, bằng cách sửa đổi quy trình, khi bộ số liều đầy đủ về liều/số liệu phát hiện chế độ trở lên sẵn có.

Nghiên cứu này bao gồm:

- Giai đoạn sàng lọc lên đến 2 tuần, bao gồm lần thăm khám vào thời điểm giữa giai đoạn bệnh nhân hoặc người được chỉ định khác (như vợ, chồng, người thân, v.v..) được huấn luyện việc tự tiêm/tiêm bằng thuốc vờ.
- Giai đoạn nghiên cứu mù kép kéo dài 18 tháng, điều trị bằng 316P hoặc thuốc vờ cho tất cả các bệnh nhân.
- Giai đoạn điều trị chủ yếu được xác định cho mục đích phân tích chủ yếu và giai đoạn này kết thúc sau 12 tháng sau khi bệnh nhân cuối cùng được nhận ngẫu nhiên 316P, và bao gồm các bệnh nhân có khoảng thời gian điều trị mù kép thay đổi từ 12 tháng đến 18 tháng.
- Giai đoạn mở (open-label period - OLP) bao gồm điều trị nghiên cứu bằng 316P ở các bệnh nhân đã hoàn thành giai đoạng mù kép 18-tháng. OLP sẽ là một khoảng thời gian thay đổi và kết thúc ở tất cả các bệnh nhân vào 24 tháng sau LPI hoặc vào 39 tháng sau FPI, tùy thuộc điều kiện nào đến trước.
- Giai đoạn tiếp theo (không điều trị) 8 tuần sau khi kết thúc giai đoạn mở.

Các bệnh nhân sẽ được hướng dẫn chế độ ăn ổn định (chế độ ăn NCEP-ATPIII TLC hoặc tương đương) trong toàn bộ nghiên cứu kể từ giai đoạn sàng lọc. Liều statin cũng như liều của thuốc làm giảm lipit khác (nếu dùng) nên ổn định trong toàn bộ thời gian nghiên cứu. Trong giai đoạn mù kép, cho phép thay đổi trong một số điều kiện nhất định. Trong giai đoạn mở, việc thay đổi dựa trên quyết định của người nghiên cứu. Các fibrat không phải là fenofibrat không được phép sử dụng trong nghiên cứu này. Các thông số liên quan đến thành phần lipit sẽ không được biết trong giai đoạn mù kép.

Nhóm nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn

A hoặc B dưới đây và được kiểm soát không thích hợp bằng liều statin ổn định được dung nhận tối đa trong ít nhất là 6 tuần trước khi thăm khám sàng lọc (Tuần -2) có điều trị làm giảm lipit khác hoặc không.

A) Các bệnh nhân bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị lai (heFH) hoặc

B) Các bệnh nhân bệnh tăng cholesterol huyết không có tiền sử gia đình (non-FH) đã mắc bệnh tim mạch vành (coronary heart disease - CHD) hoặc các tương đương nguy cơ CHD

Lưu ý:

- Tất cả LLT ban đầu, kể cả liệu pháp không dùng statin, nên ở liều ổn định trong ít nhất là 6 tuần trước khi thăm khám sàng lọc (tuần -2).
- Chỉ những statin sau được sử dụng hằng ngày trong nghiên cứu: simvastatin, atorvastatin, và rosuvastatin.
- Các bệnh nhân thích hợp cho nghiên cứu này nếu họ dung nhận tối đa statin ngay cả khi đó không phải là statin liều cao. Statin được dung nhận tối đa được xác định là liều hằng ngày của simvastatin, atorvastatin, và rosuvastatin mà được dung nhận tối đa. Statin liều cao được xác định là atorvastatin từ 40 đến 80 mg dùng hằng ngày hoặc rosuvastatin từ 20 đến 40 mg dùng hằng ngày.
- Nếu bệnh nhân không dùng statin liều cao trong giai đoạn sàng lọc thì các lý do cần được ghi chép vào tài liệu (nghĩa là, đau cơ, có bất thường về enzym ở gan, v.v..).
- Nếu trong giai đoạn sàng lọc (thăm khám Tuần -2) LDL-C ≥160 mg/dL (4,4 mmol/L), thì bệnh nhân nên được đã dùng LLT khác trong quá khứ ngoài statin được dung nhận tối đa. Ngoài ra, nếu bệnh nhân chỉ dùng liệu pháp statin được dung nhận tối đa thì các lý do cũng cần được ghi chép vào tài liệu; những bệnh nhân này vẫn thích hợp đối với nghiên cứu này và không bị loại trừ.
- Liều hàng ngày lớn hơn simvastatin 80 mg, atorvastatin 80 mg hoặc rosuvastatin 40 mg không được phép sử dụng trong nghiên cứu.
- Simvastatin 80 mg nên nên chỉ được sử dụng ở bệnh nhân đã dùng liều này trong 12 tháng hoặc lâu hơn nhưng chưa có bằng chứng cho thấy có tổn thương cơ (bệnh cơ) và không nên bắt đầu sử dụng ở bệnh nhân mới, kể cả bệnh nhân đã dùng thuốc đó nhưng với liều thấp hơn.
- Các đơn thuốc LLT khác nên được kèm theo nhãn sản phẩm quốc gia.

Tiêu chuẩn loại trừ chủ yếu

- LDL-C <70 mg/dL (<1,8 mmol/L) vào ngày thăm khám sàng lọc (Tuần-2).
- TG >350 mg/dL (>3,95 mmol/L) vào ngày thăm khám sàng lọc (Tuần-2)
- Sử dụng các fibrat không phải là fenofibrat trong 6 tuần trước khi thăm khám sàng lọc (Tuần -2) hoặc có kế hoạch dùng nó.

Tổng số bệnh nhân được kỳ vọng:

Khoảng 2100 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (1400:700, 316P:thuốc vờ)

(Các) liệu pháp điều trị trong nghiên cứu

(Các) sản phẩm thuộc được nghiên cứu: Kháng thể 316P và thuốc vờ cho 316P

Kháng thể 316P là kháng thể người có chiều dài đầy đủ chứa HCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 90 và LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 92 trong phần liệt kê trình tự. Các trình tự CDR được thể hiện trong SEQ ID NO: 76, 78, và 80 (CDR1, CDR2, CDR3 của chuỗi nặng) cũng như trong SEQ ID NO: 84, 86, và 88 (CDR1, CDR2, CDR3 của chuỗi nhẹ).

Theo cách khác, nghiên cứu này có thể được tiến hành với kháng thể 300N (= hợp chất lưu trữ) thay cho kháng thể 316P. Kháng thể 300N là kháng thể người có chiều dài đầy đủ chứa HCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 218 và LCVR như được thể hiện trong SEQ ID NO: 226 trong phần liệt kê trình tự. Các trình tự CDR được thể hiện trong SEQ ID NO: 220, 222, và 224 (CDR1, CDR2, CDR3 của chuỗi nặng) cũng như trong SEQ ID NO: 228, 230, và 232 (CDR1, CDR2, CDR3 của chuỗi nhẹ).

Chế phẩm

Xylanh điền đầy: 316P 150mg/mL, hoặc thuốc vờ cho 316P.

(Các) đường dùng:

- Dưới da
- Thể tích tiêm: 1mL trong tổng liều 150 mg
- Tiêm một lần 1 mL dưới da trong khoang bụng, bắp đùi, hoặc vùng ngoài của bắp tay (nghĩa là, vùng có dạng tam giác).

Chế độ liều: Liều 150 mg, 2 tuần dùng một lần

(Các) tiêu chuẩn chính và phụ

Tiêu chuẩn chính:

Các thông số về độ an toàn (các sự kiện bất lợi [kể cả các sự kiện tim mạch đã biết], số liệu thử nghiệm, các dấu hiệu sống, và ECG) được đánh giá trong toàn bộ giai đoạn điều trị chủ yếu.

Các tiêu chuẩn phụ quan trọng:

- Các thông số về độ an toàn (các sự kiện bất lợi [kể cả các sự kiện tim mạch đã biết], số liệu thử nghiệm, các dấu hiệu sống, và ECG) được đánh giá trong toàn bộ giai đoạn điều trị chủ yếu.
- % thay đổi LDL-C từ thời điểm ban đầu đến Tuần 8 (làm thời điểm chính).
- Kháng thể kháng-316P

- Nồng độ 316P trong huyết thanh

Chế độ đánh giá

Các đánh giá đối với bệnh nhân trong giai đoạn sàng lọc:

- Thăm khám tại chỗ: Tuần -2 (thăm khám sàng lọc), Tuần -1 (thăm khám để huấn luyện tiêm).

Các đánh giá đối với bệnh nhân trong giai đoạn mù kép:

- Thăm khám tại chỗ: Tuần 0 (thăm khám ngẫu nhiên = thời điểm ban đầu), Tuần 4, Tuần 8, Tuần 8, Tuần 16, Tuần 24, Tuần 36, Tuần 52/Tháng 12, Tuần 64/Tháng 15, Tuần 78/Tháng 18 (kết thúc giai đoạn mù kép).
- Thăm khám qua điện thoại: Tuần 2*, Tuần 20, Tuần 28, Tuần 32, Tuần 40, Tuần 44, Tuần 48, Tuần 56, Tuần 60, Tuần 68, Tuần 72 và Tuần 76.

*Lưu ý: Tuần 2 có thể chuyển thành thăm khám tại chỗ để huấn luyện thêm về tiêm theo chương trình của người bệnh bằng kit điều trị dùng trong nghiên cứu mù kép được IVRS cấp phát, nếu cần.

Các đánh giá đối với bệnh nhân ở giai đoạn mở:

- Thăm khám tại chỗ: Cứ 12 tuần sau khi kết thúc giai đoạn mù kép thì thăm khám và cho đến khi kết thúc giai đoạn mở thì thăm khám.
- Thăm khám qua điện thoại: Cứ 4 tuần một lần giữa các lần thăm khám tại chỗ.

Lưu ý: Trong thời gian nghiên cứu, thông qua các đánh giá độ an toàn đang tiến hành, bộ phận theo dõi số liệu (Data Monitoring Committee - DMC) sẽ tính giá tính thích hợp của số lần thăm khám và quy trình tương ứng cho giai đoạn mở và đưa ra những khuyến cáo thích hợp.

Các đánh giá đối với bệnh nhân ở giai đoạn tiếp theo:

- Thăm khám tại chỗ: 8 tuần sau khi kết thúc giai đoạn mở.

Các đánh giá thống kê

Để đánh giá độ an toàn, cỡ mẫu 2100 bệnh nhân (tỷ lệ ngẫu nhiên 2:1, nghĩa là, 316P: 1400 và thuốc vờ: 700) sẽ cho phép có số liệu độ an toàn dài hạn trong cơ sở dữ liệu lớn. Với cỡ mẫu này 1050 và 364 bệnh nhân được kỳ vọng là sẽ phơi nhiễm 316P trong tối thiểu là 12 tháng và 18 tháng, tương ứng, vào thời điểm phân tích thứ nhất (12 tháng sau khi bệnh nhân cuối cùng trong). Hơn thế nữa, với 1400 bệnh nhân được điều trị bằng 316P, các sự kiện bất lợi với tỷ lệ ≥0,002 sẽ được phát hiện với độ tin cậy bằng 95%.

Yếu tố phân nhóm bao gồm nhóm heFH, tiền sử MI hoặc đột quỵ, dùng statin liều cao và vùng (Bắc Mỹ, Tây Âu, Đông Âu, phần còn lại của thế giới).

Tóm tắt sự thay đổi về độ an toàn sẽ được thực hiện dựa trên nhóm an toàn. Nhóm an toàn này bao gồm nhóm ngẫu nhiên thực tế đã nhận ít nhất một liều hoặc một phần liều của sản phẩm thuốc đang nghiên cứu (Investigational Medicinal Product - IMP) được phân tích theo liều thực tế nhận được.

Phương pháp thống kê mô tả sẽ được sử dụng để tóm tắt sự thay đổi về độ an toàn từ nghiên cứu này. Đối với các sự kiện bất lợi, ngoài bảng tóm tắt được trình bằng theo tỷ lệ thô, bảng của tất cả các TEAE sẽ được cung cấp sử dụng các tỷ lệ xuất hiện được điều chỉnh theo bệnh nhân – năm. Nếu có bất kỳ một dấu hiệu lâm sàng có ý nghĩa nào được phát hiện và cần phân tích đặc tính thêm hoặc đối với sự kiện bất lợi hoặc tính bất thường có ý nghĩa lâm sàng có thể xuất hiện (Potentially Clinically Significant Abnormality - PCSA) đang quan tâm thì phân tích sự kiện theo thời gian sẽ được tiến hành sử dụng phương pháp Kaplan-Meier. Ngoài ra, số lần xuất hiện sự kiện bất lợi hoặc PCSA quan tâm theo thời gian sẽ được cung cấp. Phân tích độ an toàn chủ yếu sẽ được tiến hành trên các sự kiện an toàn mà có thể do việc dùng thuốc trong giai đoạn mù kép trong giai đoạn điều trị chính. Phân tích an toàn thứ hai sẽ được tiến hành trên các sự kiện an toàn quan sát được trong giai đoạn mù kép và giai đoạn nhãn mở.

Nhóm phân tích hiệu lực sẽ được là nhóm mITT đã thay đổi, được xác định là nhóm ITT (ví dụ, nhóm ngẫu nhiên) có tiêu chuẩn LDL-C ước giá được. tiêu chuẩn này sẽ được đánh giá là ước giá được khi cả hai điều kiện sau được đáp ứng:

- Giá trị LDL-C ban đầu có sẵn.
- Ít nhất một giá trị LDL-C được lấy trong giai đoạn hiệu lực chính có sẵn.

Giai đoạn hiệu lực chính sẽ được xác định là:

- Thời gian từ lần tiêm IMP đầu tiên (loại trừ tiêm tập huấn) đến 21 ngày sau khi tiêm IMP lần cuối cho bệnh nhân tạm thời ngừng IMP trước Tuần 8.
- Thời gian lần tiêm IMP đầu tiên (loại trừ tiêm tập huấn) đến Tuần 8 cho bệnh nhân được điều trị trong ít nhất là 12 tuần.

Các bệnh nhân ở nhóm mITT sẽ được phân tích theo nhóm điều trị được gán ngẫu nhiên.

% thay đổi LDL-C từ thời điểm ban đầu đến Tuần 8 (Tiêu chuẩn chính thứ hai) và ở các thời điểm khác trong toàn bộ nghiên cứu (các tiêu chuẩn phụ khác) sẽ được phân

tích sử dụng mô hình ANCOVA với nhóm điều trị và mỗi yếu tố phân nhóm (nhóm heFH, tiền sử MI hoặc đột quỵ, statin liều cao, vùng) làm hiệu lực cố định và LDL C làm đồng biến. Yếu tố nhóm điều trị sẽ có 2 mức: thuốc vờ và 316P. Trong toàn bộ mô hình ANCOVA, nhóm 316P sẽ được so sánh với nhóm thuốc vờ sử dụng mức đối lập hợp lý và khoảng tin cậy 95% của sự sai khác sẽ được cung cấp.

Trong trường hợp bị mất giá trị LDL-C ở Tuần 8, thì sẽ sử dụng nguyên tắc lấy giá trị của lần quan sát cuối cùng (LOCF).

Thời gian nghiên cứu trong từng giai đoạn (mỗi bệnh nhân)

Thời gian nghiên cứu đối với mỗi bệnh nhân sẽ thay đổi. Thời gian nghiên cứu tối đa bao gồm 2 tuần của giai đoạn sàng lọc, 18 tháng điều trị nghiên cứu trong giai đoạn mù kép, 21 tháng điều trị bằng 316P trong giai đoạn mở (phụ thuộc vào thời điểm bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nghiên cứu và thời gian chọn) và 8 tuần tiếp theo. Do đó, thời gian nghiên cứu tối đa lên đến khoảng 42 tháng đối với bệnh nhân đầu tiên được chọn ngẫu nhiên để nghiên cứu và lên đến khoảng 27 tháng đối với bệnh nhân cuối cùng được chọn ngẫu nhiên để nghiên cứu.

Nghiên cứu 6

Thử nghiệm chọn ngẫu nhiên, mù kép, đa liều, thuốc vờ-được kiểm soát, trên 75 bệnh nhân mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị lai (heFH). Trong thử nghiệm này, các bệnh nhân phải đáp ứng tiêu chuẩn của Tổ chức y tế thế giới đối với heFH, đang điều trị ổn định bằng cách dùng statin hàng ngày trong ít nhất 6-tuần trước khi tham gia thử nghiệm, và có mức LDL-C trong huyết thanh ≥ 100mg/dL. Các bệnh nhân được phép dùng thêm ezetimit hằng ngày. tiêu chuẩn chính của nghiên cứu này là sự thay đổi LDL cholesterol từ thời điểm ban đầu so với thuốc vờ trong thời gian nghiên cứu là 12-tuần.

Phân tích lâm thời của nghiên cứu 6 ở bệnh nhân mắc bệnh tăng cholesterol huyết có tiền sử gia đình dị lai có mức cholesterol gia tăng (LDL-C≥100mg/dL) đang điều trị bằng liều statin ổn định kèm theo hoặc không kèm theo ezetimib cho thấy bệnh nhân được điều trị bằng 316P, hai tuần hoặc bốn tuần một lần thu được mức giảm trung bình LDL-C lớn hơn đáng kể ở 12-tuần so với bệnh nhân được điều trị bằng thuốc vờ. Các bệnh nhân được điều trị bằng các liều 316P khác nhau thu được mức giảm LDL-C trung bình vào khoảng 30% đến lớn hơn 60% so với ban đầu ở 12-tuần so với mức giảm 10% khi sử dụng thuốc vờ ($p<0,01$), đây chính là tiêu chuẩn chính của nghiên cứu. Nghiên cứu

chuyển tiếp được tiến hành khi tất cả các bệnh nhân hoàn thành tiêu chuẩn chính ở 12-tuần.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng liều đơn vị để dùng một lần bao gồm liều cố định bằng 75 mg, 150 mg, hoặc 300 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với subtilisin/kexin chuyển hóa tiền protein ở người loại 9 (Human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 - hPCSK9) cùng với tá dược hoặc chất mang dược dùng trong vật chứa được làm kín, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm ba CDR chuỗi nặng được nêu trong các SEQ ID NO: 76, 78, và 80 và ba CDR chuỗi nhẹ được nêu trong các SEQ ID NO: 84, 86, và 88.

2. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng (Heavy chain variable region - HCVR) và trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (Light chain variable region - LCVR) được nêu trong các SEQ ID NO: 90 và 92 tương ứng.

3. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó dược phẩm này bao gồm liều cố định bằng 75 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

4. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó dược phẩm này bao gồm liều cố định bằng 150 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

5. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó dược phẩm này bao gồm liều cố định bằng 300 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

6. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1 bao gồm liều cố định bằng 75 mg, 150 mg, hoặc 300 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó trong 1 ml dung dịch tiêm.

7. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 6, trong đó dung dịch tiêm này bao gồm liều cố định bằng 75 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

8. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 6, trong đó dung dịch tiêm này bao gồm liều cố định bằng 150 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

9. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 6, trong đó dung dịch tiêm này bao gồm liều cố định bằng 300 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

10. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó dược phẩm này được chứa trong vật chứa được làm kín được chọn từ nhóm bao gồm lọ, túi, xylanh nạp sẵn, thiết bị tự tiêm nạp sẵn, lõi cho xylanh tái sử dụng, và thiết bị chuyên dụng.

11. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết với epitop bao gồm một hoặc nhiều gốc axit amin ở các vị trí 153, 159, 238, và 343 của hPCSK9 (SEQ ID NO: 755).

12. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó đạt được một hoặc nhiều hiệu quả sau đây khi được dùng cho bệnh nhân: (a) làm giảm LDC-C ít nhất là -60% đến ít nhất là -75% so với mức trước khi dùng với tác dụng giảm kéo dài trong ít nhất là khoảng thời gian là 14 ngày khi dùng cho đối tượng liều là 150 mg hai tuần một lần; (b) làm giảm LDC-C ít nhất là -50% đến -75% so với mức trước khi dùng với tác dụng giảm kéo dài trong ít nhất là khoảng thời gian là 28 ngày khi dùng cho đối tượng liều là 300 mg bốn tuần một lần; (c) làm tăng mức HDL cholesterol huyết thanh ít nhất là 2%, ít nhất là 2,5%, ít nhất là 3%, ít nhất là 3,5%, ít nhất là 4%, ít nhất là 4,5%, ít nhất là 5% hoặc ít nhất là 5,5% so với mức trước khi dùng khi dùng cho đối tượng liều là 150 mg hai tuần một lần; và (d) làm giảm một trong số: tổng mức cholesterol, mức ApoB, mức không HDL-C, và tỷ lệ ApoB/ApoA-1.

13. Dược phẩm dạng liều đơn vị để dùng một lần bao gồm liều cố định bằng 75 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với hPCSK9 cùng với tá dược hoặc chất mang dược dùng trong vật chứa được làm kín, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng (Heavy chain variable region - HCVR) và trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (Light chain variable region - LCVR) được nêu trong các SEQ ID NO: 90 và 92 tương ứng, và trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là nằm trong dung dịch tiêm 1 ml.

14. Dược phẩm dạng liều đơn vị để dùng một lần bao gồm liều cố định bằng 150 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với hPCSK9 cùng với tá dược hoặc chất mang dược dùng trong vật chứa được làm kín, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng (Heavy chain variable region - HCVR) và trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (Light chain variable region - LCVR) được nêu trong các SEQ ID NO: 90 và 92 tương ứng, và trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là nằm trong dung dịch tiêm 1 ml.

15. Dược phẩm dạng liều đơn vị để dùng một lần bao gồm liều cố định bằng 300 mg kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó liên kết đặc hiệu với hPCSK9 cùng

với tá dược hoặc chất mang dược dùng trong vật chứa được làm kín, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nặng (Heavy chain variable region - HCVR) và trình tự axit amin của vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (Light chain variable region - LCVR) được nêu trong các SEQ ID NO: 90 và 92 tương ứng, và trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó là nằm trong dung dịch tiêm 1 ml.

Fig.1

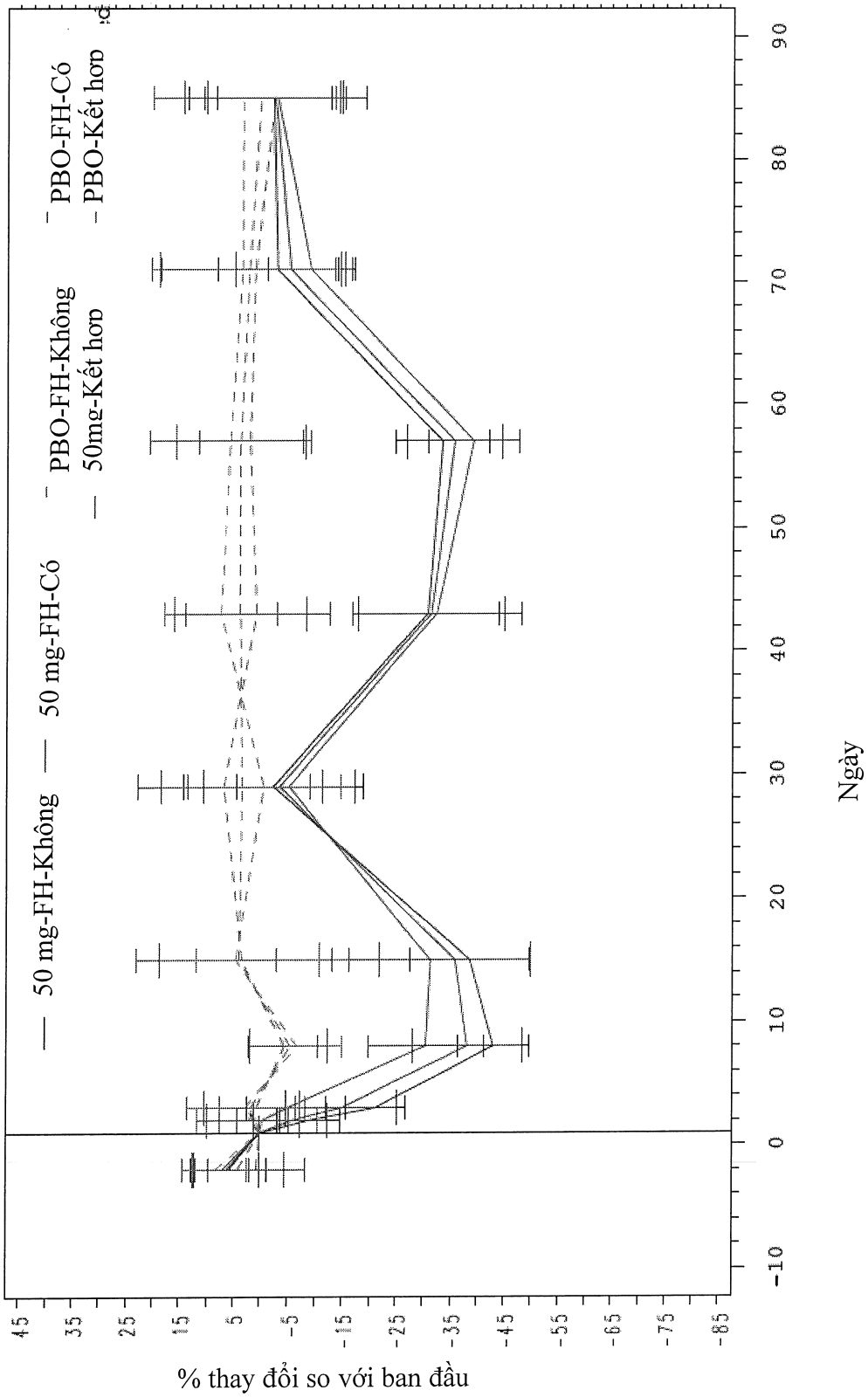

50 mg-FH-Không
50 mg-FH-Có
PBO-FH-Không
50mg-Kết hơn
PBO-FH-Có
PBO-Kết hơn
% thay đổi so với ban đầu
Ngày

Fig.2

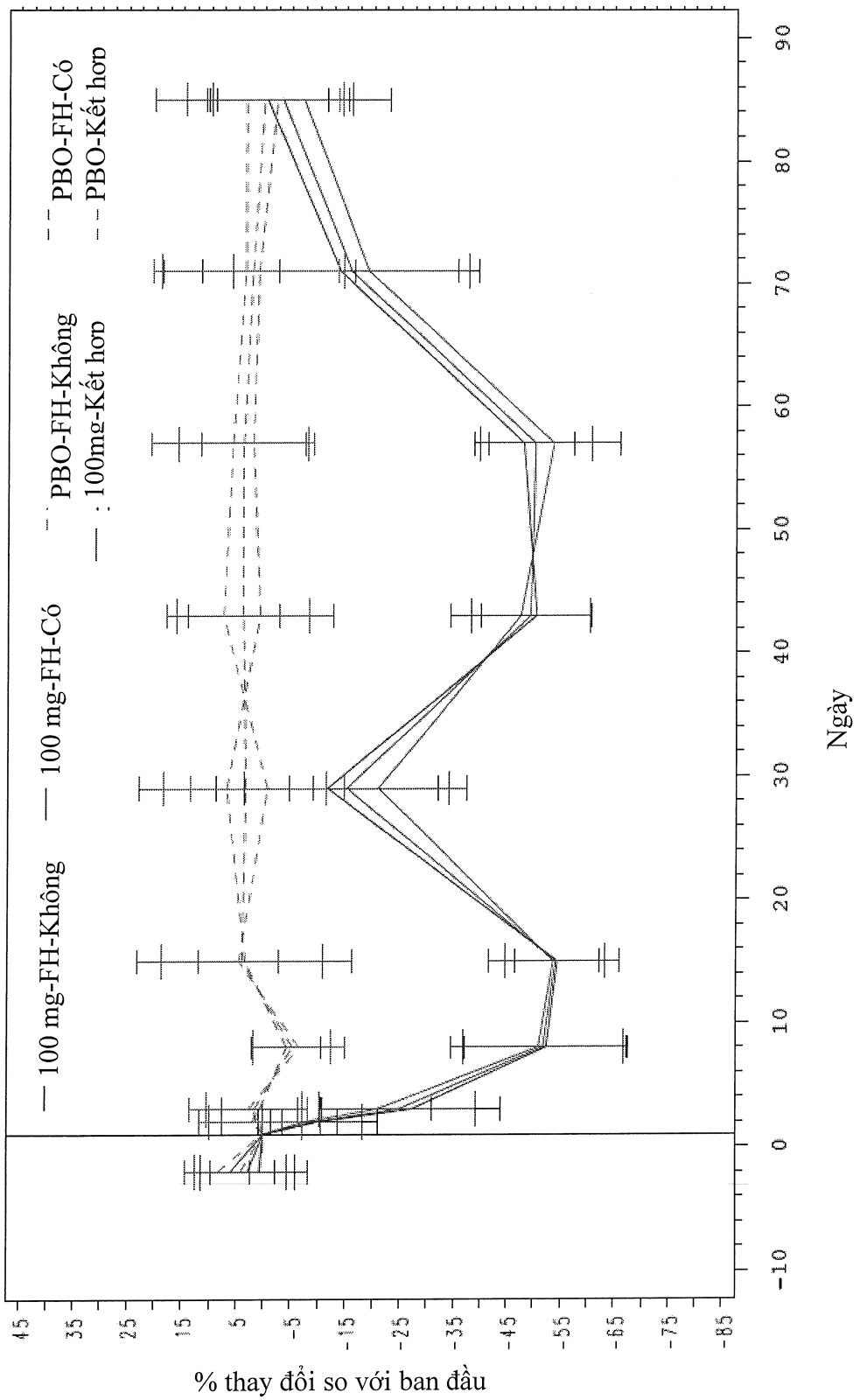

— 100 mg-FH-Không
— 100 mg-FH-Có
PBO-FH-Không
: 100mg-Kết hơn
PBO-FH-Có
PBO-Kết hơn
45
35
25
15
5
-5
-15
-25
-35
-45
-55
-65
-75
-85
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Ngày
% thay đổi so với ban đầu

Fig.3

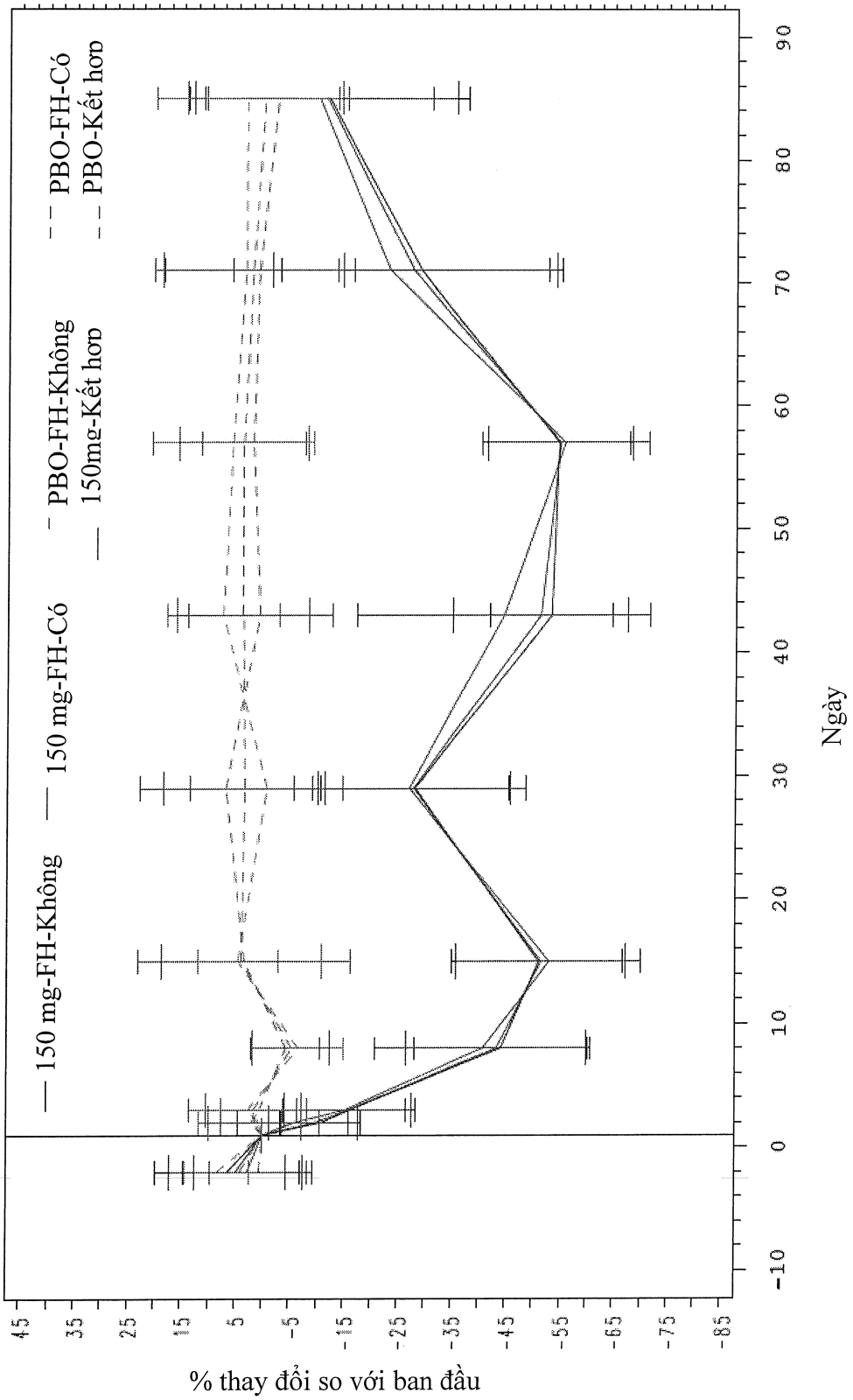

— 150 mg-FH-Không
— 150 mg-FH-Có
– – PBO-FH-Không
– – PBO-FH-Có
— 150mg-Kết hơn
– – PBO-Kết hơn
45
35
25
15
5
-5
-15
-25
-35
-45
-55
-65
-75
-85
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Ngày
% thay đổi so với ban đầu

Fig.4

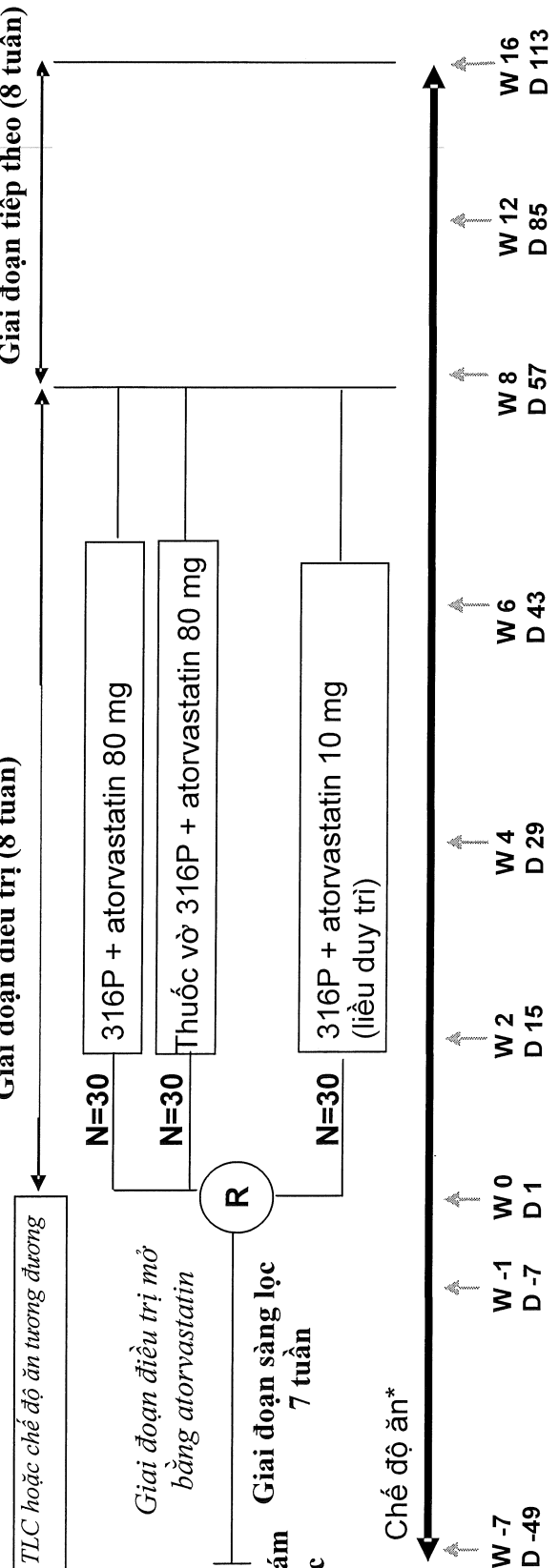
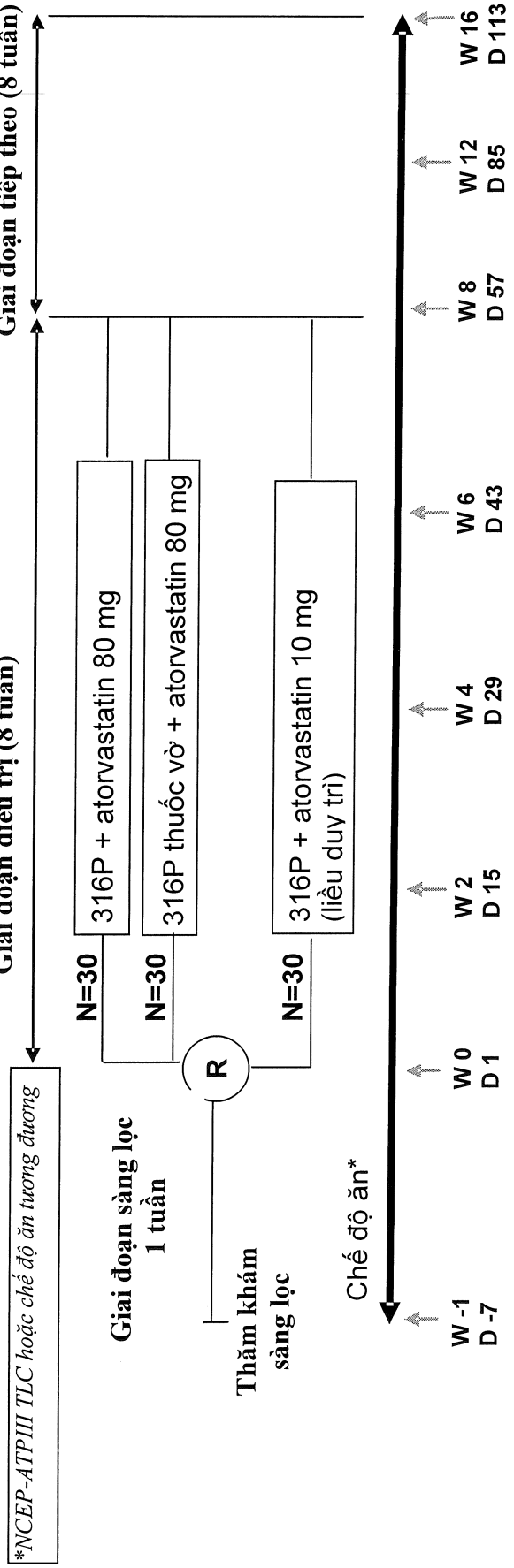

*NCEP-ATPIII TLC hoặc chế độ ăn tương đương
Thăm khám sàng lọc
Giai đoạn sàng lọc 7 tuần
Giai đoạn điều trị mở bằng atorvastatin
Giai đoạn điều trị (8 tuần)
Giai đoạn tiếp theo (8 tuần)
R
N=30
316P + atorvastatin 80 mg
N=30
Thuốc vờ 316P + atorvastatin 80 mg
N=30
316P + atorvastatin 10 mg (liều duy trì)
Chế độ ăn*
W -7 D -49
W -1 D -7
W 0 D 1
W 2 D 15
W 4 D 29
W 6 D 43
W 8 D 57
W 12 D 85
W 16 D 113

Fig.5


*NCEP-ATPIII TLC hoặc chế độ ăn tương đương
Giai đoạn điều trị (8 tuần)
Giai đoạn tiếp theo (8 tuần)
Giai đoạn sàng lọc
1 tuần
Thăm khám
sàng lọc
Chế độ ăn*
R
N=30
316P + atorvastatin 80 mg
316P thuốc vờ + atorvastatin 80 mg
316P + atorvastatin 10 mg
(liều duy trì)
W -1
D -7
W 0
D 1
W 2
D 15
W 4
D 29
W 6
D 43
W 8
D 57
W 12
D 85
W 16
D 113

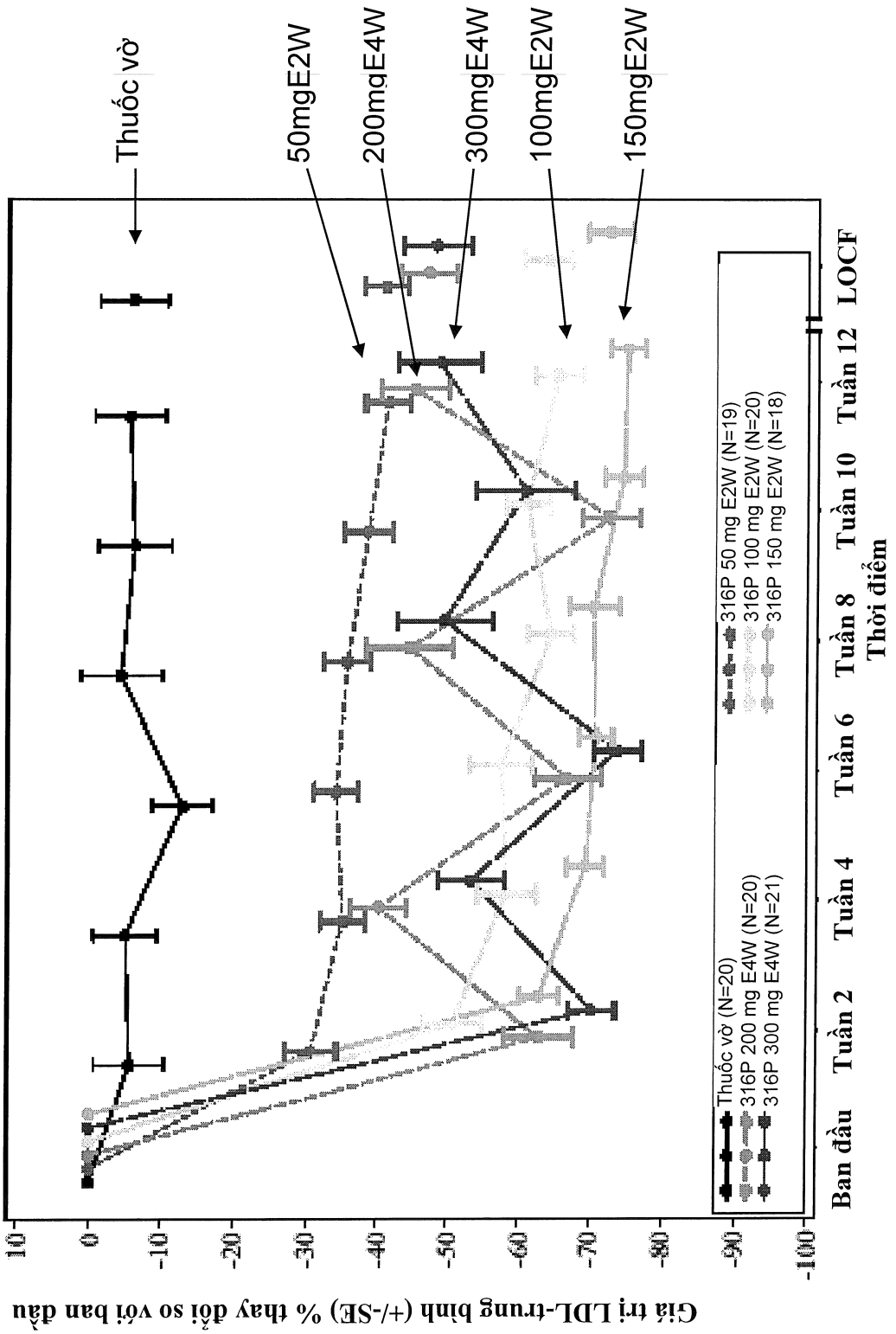

Thuốc vờ
50mgE2W
200mgE4W
300mgE4W
100mgE2W
150mgE2W
Thuốc vờ (N=20)
316P 200 mg E4W (N=20)
316P 300 mg E4W (N=21)
316P 50 mg E2W (N=19)
316P 100 mg E2W (N=20)
316P 150 mg E2W (N=18)
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
-100
Ban đầu
Tuần 2
Tuần 4
Tuần 6
Tuần 8
Tuần 10
Tuần 12
LOCF
Thời điểm
Giá trị LDL-trung bình (+/-SE) % thay đổi so với ban đầu

Fig.6

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> SANOFI

<120> DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ KHÁNG PCSK9 NGƯỜI

<130> DE2011-085

<160> 758

<170> FastSEQ cho Windows phiên bản 4.0

<210> 1
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1
caggtccagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ctgtctcctc a 351

<210> 2
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 2
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
            20   25   30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ser Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
    50   55   60
Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Glu Lys Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu
65   70   75   80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
                85   90   95
Arg Glu Gly Trp Glu Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100   105   110
Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 3
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 3
ggatttactc taagtagtta cgac 24

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 4
Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 5
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 5
attggttcta ccggtgacac a 21

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 6
Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 7
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 7
gtaagagagg ggtgggaggt acccttgac tac 33

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 8
Val Arg Glu Gly Trp Glu Val Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 9
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 9
gacatccaga tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca ccagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttcactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cattttattt ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aggtggagat caaacga 327

<210> 10
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

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

<210> 11
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 11
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 12
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 13
ggtgcatcc 9

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 14
Gly Ala Ser
1

<210> 15
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 15
cagcagtata ataactggcc tccattcact 30

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 16
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 17
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 17
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 18
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 18
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
            20   25   30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ser Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
    50   55   60
Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Glu Lys Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu
65   70   75   80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
                85   90   95
Arg Glu Gly Trp Glu Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100   105   110
Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 19
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 19
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca ccagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttcactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cattttattt ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa   324

<210> 20
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

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

<210> 21
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 21
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 22
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95
Arg Glu Gly Trp Glu Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 23
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 24
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 24
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 25
<211> 342
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 25
caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcaatgt actattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccacggtc accgtctcct ca 342

<210> 26
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 26
```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Phe Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile His Tyr Gly Asp Ser Val
    50                  55                  60
Arg Gly Arg Ile Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
            100                 105                 110
Ser Ser
```

<210> 27
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 27
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 28
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 28
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 29
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 29
ataggatttg atggaagtaa tata 24

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 30
Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile
1 5

<210> 31
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 31
gcgagagaga agggtttaga c 21

<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 32
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp
1 5

<210> 33
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 33
gccatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaaggtgg aaatcaaacg a 321

<210> 34
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 34
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 35
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 35
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 36
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 36
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 37

aaggcgtct 9

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 38
Lys Ala Ser
1

<210> 39
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 39
caacagtata atagttatta cact 24

<210> 40
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 40
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
1 5

<210> 41
<211> 342
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 41
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcaatgt actattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 42
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 42
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

<210> 43
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 43
```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaagctgg agatcaaa                                               318
```

<210> 44
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 44
```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 45
<211> 342
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 45
```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
```

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 46
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 46
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 47
<211> 319
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 47
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaagctgg agatcaaac 319

<210> 48
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 342
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 49
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtgt attattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc actgtctcct ca 342

<210> 50
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

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

<210> 51
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 51
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 52
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 53
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 53
ataggatttg atggaagtaa tata 24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 54
Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile
1 5

<210> 55
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 55
gcgagagaga agggtttaga c 21

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 56
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp
1 5

<210> 57
<211> 342
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 57
gccatccaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120

tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagttgctcc tttactgggc ctctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 58
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 58
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe His Thr
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Asn Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg

<210> 59
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 59
cagagtgttt ttcacacctc caacaataag aactac 36

<210> 60
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 60
Gln Ser Val Phe His Thr Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 61
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 61
tgggcctct 9

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 62
Trp Ala Ser
 1

<210> 63
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 63
caccaatatt acagtattcc gtggacg 27

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 64
His Gln Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr
 1   5

<210> 65
<211> 342
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 65
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtgt attattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 66
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 66
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30

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

<210> 67
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 67
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagttgctcc tttactgggc ctctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 68
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 68
```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe His Thr
            20                  25                  30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Pro Pro Lys Leu Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Asn Tyr Tyr Cys His Gln
                85                  90                  95
Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110
Lys
```

<210> 69
<211> 342
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 69
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 70
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

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

<210> 71
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 71
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttttt cacacctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc ctctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 72
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 72
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe His Thr
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 73
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 73
gaagtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcggtggtac tacaaactac 180
gcagactccg tgaagggccg tttcattatt tcccgagaca gttccaaaca cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccacgg tcactgtctc ctca 354

<210> 74
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 74
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys His Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110
Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 75
ggattcacct ttaacaacta tgcc 24

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 76
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala
1 5

<210> 77
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 77
attagtggta gcggtggtac taca 24

<210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 78
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 79
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 79
gcgaaagatt ctaactgggg aaatttcgat ctc 33

<210> 80
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 80
Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 81
<211> 342
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 81

gacatccaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataggaa cttcttaggt 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aatctactca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaaggtg gaaatcaaac ga 342

<210> 82
<211> 114
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 82
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
            20   25   30
Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35   40   45
Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50   55   60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65   70   75   80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85   90   95
Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100   105   110
Lys Arg

<210> 83
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 83
cagagtgttt tatacaggtc caacaatagg aacttc 36

<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 84
Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Arg Asn Phe
 1   5   10

<210> 85
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 85

tgggcatct 9

<210> 86
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 86
Trp Ala Ser
1

<210> 87
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 87
caacaatatt atactactcc gtacact 27

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 88
Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 89
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 89
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcggtggtac tacaaactac 180
gcagactccg tgaagggccg tttcattatt tcccgagaca gttccaaaca cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccctgg tcactgtctc ctca 354

<210> 90
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 90
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

<210> 91
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

```
<400> 91
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataggaa cttcttaggt 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aatctactca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa                        339
```

<210> 92
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

```
<400> 92
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
            20                  25                  30
Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95
Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110
Lys
```

<210> 93
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 93
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gcggtggtac tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccctgg tcactgtctc ctca 354

<210> 94
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 94
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 95
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 95
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataggaa cttcttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 96
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 96
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
20 25 30
Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

```
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95
Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110
Lys
```

<210> 97
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 97
caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaacct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 98
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 98
```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Pro Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
    50                  55                  60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 99
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 99
ggattcaccc tcagtagcta cgat 24

<210> 100
<211> 8

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 100
Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
 1   5

<210> 101
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 101
attggttcta ctggtgacac a   21

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 102
Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
 1   5

<210> 103
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 103
gcaagagagg gatgggacgt acccttgac ttc   33

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 104
Ala Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe
 1   5   10

<210> 105
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 105
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 106
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 106
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
            20   25   30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 107
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 107
caggacatta gaaatgat 18

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 108
Gln Asp Ile Arg Asn Asp
 1   5

<210> 109
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 109
gctgcatcc 9

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 110
Ala Ala Ser
1

<210> 111
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 111
ctacaagatt acaattaccc gtggacg 27

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 112
Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 113
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 113
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaacct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 114
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 114

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

<210> 115
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 115
```
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                           321
```

<210> 116
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 116
```
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
            20                  25                  30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 117
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 117
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 118
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 118
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 119
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 119
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 120
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 120
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

<210> 121
<211> 384
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 121
caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggtt ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca atagacacgc ccaggaacca gttctccctg 240
aagctgatct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 122
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 122

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

<210> 123
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 123
ggggactcca tcaatactta ctac 24

<210> 124
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 124
Gly Asp Ser Ile Asn Thr Tyr Tyr
 1   5

<210> 125
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 125
atctattata gtggaaccac c   21

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 126
Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr
 1   5

<210> 127
<211> 66
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 127
gcgagagaga ggattactat gattcgggga gttaccctct actattactc ctacggtatg 60
gacgtc   66

<210> 128
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 128
Ala Arg Glu Arg Ile Thr Met Ile Arg Gly Val Thr Leu Tyr Tyr Tyr
 1   5   10   15
Ser Tyr Gly Met Asp Val
            20

<210> 129
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 129
gacatccaga tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcggcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 130
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 130
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ile Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 131
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 131
caggacatta gcagttat 18

<210> 132
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 132
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 1   5

<210> 133
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 133
gctgcatcc 9

<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 134
Ala Ala Ser
1

<210> 135
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 135
caacagctta atagttaccc tcggacg 27

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 136
Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 137
<211> 384
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 137
caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggtt ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca atagacacgc ccaggaacca gttctccctg 240
aagctgatct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 138
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 138
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Asn Thr Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Pro Arg Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Arg Ile Thr Met Ile Arg Gly Val Thr Leu Tyr Tyr Tyr Ser
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 139
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 139
gacatccaga tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcggcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 140
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ile Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 141
<211> 384
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 141
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 142
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 142
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1   5   10   15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Asn Thr Tyr
            20   25   30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50   55   60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65   70   75   80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85   90   95
Arg Glu Arg Ile Thr Met Ile Arg Gly Val Thr Leu Tyr Tyr Tyr Ser
            100   105   110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 143
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 143
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattagc agttatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 144
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20   25   30

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

<210> 145
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 145
caggtgcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtt aatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 146
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 146
```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Leu Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Glu Leu
    50                  55                  60
Gln Ala Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala Ala Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser
            100                 105                 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 147
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 147
ggttacacct ttaccaacta tggt 24

<210> 148
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 148
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
 1   5

<210> 149
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 149
attagtggtt acaatggtaa caca   24

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 150
Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr
 1   5

<210> 151
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 151
gcgagagata gagtcgttgt agcagctgct aattactact tttattctat ggacgtc   57

<210> 152
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 152
Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala Ala Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser
 1   5   10   15
Met Asp Val

<210> 153
<211> 339
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 153
gccatccaga tgacccagtc tccactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240
agcggggtgg aggccgagga tgttggggtt tactactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaacga 339

<210> 154
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 154
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20   25   30
Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Gly Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Thr His Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110
Arg

<210> 155
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 155
caaagcctcg tatacagtga tggagacacc tac 33

<210> 156
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 156
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr
 1   5   10

<210> 157
<211> 9
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 157
aaggtttct 9

<210> 158
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 158
Lys Val Ser
1

<210> 159
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 159
atgcaagcta cacactggcc tcggacg 27

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 160
Met Gln Ala Thr His Trp Pro Arg Thr
1 5

<210> 161
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 161
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtt aatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 162
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 162
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20   25   30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Leu Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Glu Leu
    50   55   60
Gln Ala Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala Ala Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser
            100   105   110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 163
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 163
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240
agcggggtgg aggccgagga tgttggggtt tactactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa   336

<210> 164
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 164
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20   25   30
Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Gly Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Thr His Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 165
<211> 378
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 165
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagataga 300
gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 166
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 166
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20   25   30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala Ala Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser
            100   105   110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 167
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 167
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 168
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 168
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

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

<210> 169
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 169
caggtccact tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 170
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 170
```
Gln Val His Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser
            20                  25                  30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
            100                 105                 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 171
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 171
ggattctcac tcatcactag tggagtgggt 30

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 172
Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser Gly Val Gly
1 5 10

<210> 173
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 173
atttattgga atggtgataa g 21

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 174
Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys
1 5

<210> 175
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 175
gcacacagga taactgaaac tagttactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 176
Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 177
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 177
gacatccaga tgacccagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggaa atcaaacga 339

<210> 178
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 178
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
His Gly Tyr Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110
Arg

<210> 179
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 179
cagagcctcc tgcatagtca tggatacgac tat 33

<210> 180
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 180
Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asp Tyr
 1   5   10

<210> 181
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 181
ttgggttct 9

<210> 182
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 182
Leu Gly Ser
1

<210> 183
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 183
atgcaagctc tacaaactcc gctcact 27

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 184
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 185
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 185
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 186

<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 186
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser
            20   25   30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
            100   105   110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 187
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 187
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa   336

<210> 188
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 188
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
His Gly Tyr Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 189
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 189
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 190
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 190
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser
            20   25   30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
            100   105   110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 191
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 191
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 192
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 192
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
His Gly Tyr Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 193
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 193
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctact ctggtgaaac cctcacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggta 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggatcacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 194
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 194
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20   25   30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
            100   105   110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Ile Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 195
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 195
gggttctcac tcagcactag tggagtgggt 30

<210> 196
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 196
Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly
1 5 10

<210> 197
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 197
atttattgga attctgataa g 21

<210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 198
Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys
1 5

<210> 199
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 199
gcacacagac atgacagctc gtcctactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 200
Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 201
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 201
gacatccaga tgacccagtc tccgctctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcggt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 202
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 202
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110
Arg

<210> 203
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 203
cagagcctcc tccatagtca tggatacaac tat 33

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 204
Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 205
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 205
ttgggttct 9

<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 206
Leu Gly Ser
1

<210> 207
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 207
atgcaagctc tacagactcc tctcact 27

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 208
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 209
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 209
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctact ctggtgaaac cctcacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggta 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 210
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 210
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 211
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 211
gatattgtga tgactcagtc tccgctctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcggt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 212
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 212
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 213
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 213
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 214
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 214
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 215
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 215
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 216
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 216
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 217
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 217
gagatgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgaagtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a   381

<210> 218
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 218
Glu Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
            20   25   30
Trp Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
            100   105   110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 219
<211> 24

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 219
ggattcacct ttagtagtca ctgg 24

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 220
Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp
1 5

<210> 221
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 221
ataaaccaag atggaagtga gaaa 24

<210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 222
Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 223
<211> 60
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 223
gcgagagata ttgtactaat ggtctatgat atggactact actactacgg tatggacgtc 60

<210> 224
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 224
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 225
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 225
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 226
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 226
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 227
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 227
cagagcctcc tgcatagtaa tggaaacaac tat 33

<210> 228
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 228
Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn
1 5 10

<210> 229
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 229
ttgggttct 9

<210> 230
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 230
Leu Gly Ser
1

<210> 231
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 231
atgcaaactc tacaaactcc gctcact 27

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 232
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 233
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 233
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgaagtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 234
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 234
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 235
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 235
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 236
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 236
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

```
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
                85                  90                  95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 237
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 237
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 238
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 238
```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
            20                  25                  30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
            100                 105                 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 239
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 239
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 240

<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 240
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 241
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 241
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a   381

<210> 242
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 242
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys
                85   90   95
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
            100   105   110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 243
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 243
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 244
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 244
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 245
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 245
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 246
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 246
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 247
<211> 60
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 247
gcgaaaaata ttgtactagt gatgtatgat atagactatc actactatgg gatggacgtc 60

<210> 248
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 248
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
 1   5   10   15
Gly Met Asp Val
            20

<210> 249
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 249
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaga   336

<210> 250
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 250
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
            100   105   110

<210> 251
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 251
cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac tat   33

<210> 252
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 252
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
 1   5   10

<210> 253
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 253
ttgggtttt   9

<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 254
Leu Gly Phe
 1

<210> 255
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 255
atgcaagctc tacaaactcc tctcact   27

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 256
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
 1   5

<210> 257
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 257
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 258
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 258
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys
85 90 95
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 259
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 259
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 260
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 260
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

```
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 261
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 261
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 262
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 262
```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
            100                 105                 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 263
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 263
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 264
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 264
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 265
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 265
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a   381

<210> 266
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 266
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys
                85   90   95
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
            100   105   110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 267
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 267
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 268
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 269
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 269
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 270
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 270
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 271
<211> 60
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 271
gcgaaaaata ttgtactagt gatgtatgat atagactatc actactatgg gatggacgtc 60

<210> 272
<211> 20
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 272
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
 1   5   10   15
Gly Met Asp Val
            20

<210> 273
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 273
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaga   336

<210> 274
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 274
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
            100   105   110

<210> 275
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 275
cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac tat   33

<210> 276
<211> 11
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 276
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
 1   5   10

<210> 277
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 277
ttgggtttt 9

<210> 278
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 278
Leu Gly Phe
 1

<210> 279
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 279
atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 280
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
 1   5

<210> 281
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 281
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 282
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 282
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys
85 90 95
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 283
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 283
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 284
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 284
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

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

<210> 285
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 285
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 286
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 286
```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
            100                 105                 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 287
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 287
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 288
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 288
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 289
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 289
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggttccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180
tacagcccat ctctaaagaa cagcctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 290
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 290
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser
20 25 30
Gly Val Gly Val Gly Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn Ser Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Arg Ile His Leu Trp Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 291
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 291
gggttctcac tcagcgctag tggagtgggt 30

<210> 292
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 292
Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser Gly Val Gly
1 5 10

<210> 293
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 293
atttattgga atgatgataa g 21

<210> 294
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 294
Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys
1 5

<210> 295
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 295
gcacacagaa tacatctatg gtcctacttc tactacggta tggacgtc 48

<210> 296

<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 296
Ala His Arg Ile His Leu Trp Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1   5   10   15

<210> 297
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 297
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gactctcctg catagtaatg gatacaacta tttcgattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaga   336

<210> 298
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 298
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
            100   105   110

<210> 299
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 299
cagactctcc tgcatagtaa tggatacaac tat   33

<210> 300
<211> 11
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 300
Gln Thr Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
 1   5   10

<210> 301
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 301
ttgggttct 9

<210> 302
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 302
Leu Gly Ser
 1

<210> 303
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 303
atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 304
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 304
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
 1   5

<210> 305
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 305
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggttccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180
tacagcccat ctctaaagaa cagcctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 306
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 306
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser
            20   25   30
Gly Val Gly Val Gly Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Asn Ser Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala His Arg Ile His Leu Trp Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
            100   105   110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 307
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 307
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gactctcctg catagtaatg gatacaacta tttcgattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 308
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 308
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

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

<210> 309
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 309
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct gggggcaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 310
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 310
```
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser
            20                  25                  30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala His Arg Ile His Leu Trp Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 311
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 311
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gactctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 312
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 312
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 313
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 313
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 314
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 314
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20   25   30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr
100 105 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 315
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 315
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 316
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
1 5

<210> 317
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 317
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 318
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 318
Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

<210> 319
<211> 60
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 319
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc cttaattatt cctactacgt tatggacgtc 60

<210> 320
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 320
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr
 1   5   10   15
Val Met Asp Val
            20

<210> 321
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 321
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tctcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa   336

<210> 322
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 322
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20   25   30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Ser Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85   90   95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 323
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 323
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac   33

<210> 324
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 324
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1   5   10

<210> 325
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 325
aaggtttct 9

<210> 326
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 326
Lys Val Ser
 1

<210> 327
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 327
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 328
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 328
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 329
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 329
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 330
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 330
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20   25   30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr
            100   105   110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 331
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 331
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tctcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 332
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 332
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser

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

<210> 333
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 333
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 334
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 334
```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr
            100                 105                 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 335
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 335
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 336
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 336
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 337
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 337
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgttt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 338
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 338
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

```
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 339
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 339
ggattcacct tcagtagcta tagc 24

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 340
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser
 1   5

<210> 341
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 341
attagtagta gtagtagtta cata 24

<210> 342
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 342
Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile
 1   5

<210> 343
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 343
gcgagagagg gcagtagcag acttttgac tac 33

<210> 344
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 344
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr
 1   5   10

<210> 345
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 345
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaggtgg agtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a   321

<210> 346
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 346
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 347
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 347
cagagtatta gtagctgg   18

<210> 348
<211> 6

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 348
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 349
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 349
aaggcgtct 9

<210> 350
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 350
Lys Ala Ser
1

<210> 351
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 351
caacagtata atagttattg gtacact 27

<210> 352
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 352
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr Thr
1 5

<210> 353
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 353
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgttt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 354
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 354
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Ser Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100   105   110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 355
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 355
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaggtgg agtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 356
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 356
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

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

<210> 357
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

```
<400> 357
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctca       354
```

<210> 358
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

```
<400> 358
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 359
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

```
<400> 359
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
```

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 360
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 360
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 361
<211> 384
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 361
caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtcgc ctca 384

<210> 362
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 362
Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser

```
            100                 105                 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
        115                 120                 125


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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 363
ggattcacct tcagtgacca ctac                                          24

<210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 364
Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr
 1               5


<210> 365
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 365
attagtaatg atggtggtac caaa                                          24

<210> 366
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 366
Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys
 1               5


<210> 367
<211> 63
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 367
gcgagagatc agggatatat tggctacgac tcgtattatt actattccta cggtatggac 60
gtc                                                                 63

<210> 368
```

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 368
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
 1   5   10   15
Tyr Gly Met Asp Val
            20

<210> 369
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 369
aaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tctcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g   321

<210> 370
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 370
Lys Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Pro Leu Phe Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
            20   25   30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35   40   45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu
65   70   75   80
Pro Glu Asp Phe Glu Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu
                85   90   95
Thr Leu Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 371
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 371
cagagtgtta acaacaaatt c   21

<210> 372

<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 372
Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe
1 5

<210> 373
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 373
ggtgcatcc 9

<210> 374
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 374
Gly Ala Ser
1

<210> 375
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 375
caagtatatg gtaactcact cact 24

<210> 376
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 376
Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu Thr
1 5

<210> 377
<211> 384
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 377
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 378
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 378
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
            20   25   30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50   55   60
Glu Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
            100   105   110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 379
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 379
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tctcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 380
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 380
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Pro Leu Phe Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
            20   25   30

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

<210> 381
<211> 384
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 381
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 382
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 382
```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
            20                  25                  30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
            100                 105                 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 383
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 383
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 384
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 384
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 385
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 385
gaggtgcaga aggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 386
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 386
Glu Val Gln Lys Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

```
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 387
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 387
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 388
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
 1   5

<210> 389
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 389
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 390
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 390
Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
 1   5

<210> 391
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 391
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 392
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 392
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1   5   10

<210> 393
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 393
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 394
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 394
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 395
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 395
cagagtatta gtagctgg   18

<210> 396
<211> 6

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 396
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1   5

<210> 397
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 397
aaggcgtct 9

<210> 398
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 398
Lys Ala Ser
 1

<210> 399
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 399
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 400
Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
 1   5

<210> 401
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 401
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 402
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 402
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20   25   30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 403
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 403
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 404
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 404
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30

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

<210> 405
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 405
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 406
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 406
```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 407
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 407
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 408
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 408
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 409
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 409
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 410
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 410
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

```
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 411
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 411
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 412
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 412
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
 1   5

<210> 413
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 413
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 414
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 414
Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
 1   5

<210> 415
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 415
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 416
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 416
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1   5   10

<210> 417
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 417
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 418
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 418
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 419
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 419
cagagtatta gtagctgg   18

<210> 420
<211> 6

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 420
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1   5

<210> 421
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 421
aaggcgtct 9

<210> 422
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 422
Lys Ala Ser
 1

<210> 423
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 423
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 424
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 424
Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
 1   5

<210> 425
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 425
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 426
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 426
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20   25   30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 427
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 427
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 428
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 428
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30

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

<210> 429
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 429
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 430
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 430
```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 431
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 431
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 432
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 432
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 433
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 433
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 434
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 434
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

```
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 435
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 435
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 436
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 436
```
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
 1               5
```

<210> 437
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 437
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 438
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 438
```
Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
 1               5
```

<210> 439
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 439
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 440
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 440
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1   5   10

<210> 441
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 441
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acaggtacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 442
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 442
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 443
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 443
cagagtatta gtagctgg   18

<210> 444
<211> 6

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 444
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1   5

<210> 445
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 445
aaggcgtct 9

<210> 446
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 446
Lys Ala Ser
 1

<210> 447
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 447
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 448
Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
 1   5

<210> 449
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 449
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 450
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 450
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20   25   30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 451
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 451
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acaggtacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 452
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 452
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30

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

<210> 453
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 453
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 454
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 454
```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 455
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 455
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 456
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 456
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 457
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 457
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 458
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 458
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

```
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 459
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 459
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 460
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 460
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
 1   5

<210> 461
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 461
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 462
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 462
Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
 1   5

<210> 463
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 463
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 464
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 464
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1   5   10

<210> 465
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 465
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 466
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 466
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 467
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 467
cagagtatta gtagctgg   18

<210> 468
<211> 6

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 468
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1   5

<210> 469
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 469
aaggcgtct 9

<210> 470
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 470
Lys Ala Ser
 1

<210> 471
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 471
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 472
Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
 1   5

<210> 473
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 473
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 474
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 474
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20   25   30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 475
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 475
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 476
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 476
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30

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

<210> 477
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 477
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 478
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 478
```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 479
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 479
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 480
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 480
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 481
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 481
gaggtgcaac tagtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag tctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgtcaagct 120
acaggaagag gtctggagtg ggtctcaggt attgctcctg ctggtgacac atcctataca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagagaatg ccaagaactc cttgcatctt 240
caaatgaaca gcctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 482
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 482
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr Ser Tyr Thr Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu His Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 483
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 483
ggattcacct tcggtgacta cgac 24

<210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 484
Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Asp
1 5

<210> 485
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 485
attgctcctg ctggtgacac a 21

<210> 486
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 486
Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 487
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 487
gctagagagg atatagcagt gcctggtttt gattac 36

<210> 488

<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 488
Ala Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr
 1   5   10

<210> 489
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 489
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacga gggccactgg cttcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggattt caaa   324

<210> 490
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 490
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Gly Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Phe Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Pro
                85   90   95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys
            100   105

<210> 491
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 491
cagagtgtta gcagcaac   18

<210> 492
<211> 6
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 492
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 493
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 493
ggtgcatcc 9

<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 494
Gly Ala Ser
1

<210> 495
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 495
cagcagtata ataagtggcc tccgttcact 30

<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 496
Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 497
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 497
gaggtgcaac tagtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag tctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgtcaagct 120
acaggaagag gtctggagtg ggtctcaggt attgctcctg ctggtgacac atcctataca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagagaatg ccaagaactc cttgcatctt 240
caaatgaaca gcctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 498
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 498
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
            20   25   30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Gly Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr Ser Tyr Thr Gly Ser Val Lys
    50   55   60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu His Leu
65   70   75   80
Gln Met Asn Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
                85   90   95
Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100   105   110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 499
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 499
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacga gggccactgg cttcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 500
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 500
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Gly Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45

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

<210> 501
<211> 354
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 501
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attgctcctg ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 502
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 502
```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
            20                  25                  30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ala Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
    50                  55                  60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 503
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 503
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 504
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 504
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 505
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 505
caaattctgc tggtgcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 506
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 506
Gln Ile Leu Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala His Glu Val
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
100 105 110

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

<210> 507
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 507
ggttacacct ttaccaacta cgct 24

<210> 508
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 508
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala
1 5

<210> 509
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 509
gtcagcgctt acaatggtca caca 24

<210> 510
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 510
Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr
1 5

<210> 511
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 511
gcgagagggg gtgtagtcgt gccagttgct ccccacttct acaacggtat ggacgtc 57

<210> 512
<211> 19
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 512
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
 1   5   10   15
Met Asp Val

<210> 513
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 513
gatattgtga tgactcagtt tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttag gccaagggac caaggtggaa atcaaa   336

<210> 514
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 514
Asp Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
            20   25   30
Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Lys Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Trp Thr Leu Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 515
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 515
cagagcctcc tgcatattaa tgaatacaac tat   33

<210> 516
<211> 11
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 516
Gln Ser Leu Leu His Ile Asn Glu Tyr Asn Tyr
 1   5   10

<210> 517
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 517
ttgggtttt 9

<210> 518
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 518
Leu Gly Phe
 1

<210> 519
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 519
atgcaagctc ttcaaactcc gtggacg 27

<210> 520
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 520
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr
 1   5

<210> 521
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 521
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggtt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 522
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 522
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20   25   30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala His Glu Val
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
            100   105   110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 523
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 523
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttag gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 524
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 524
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
            20   25   30
Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Lys Lys Pro Gly Gln Ser

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

<210> 525
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 525
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggtt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 526
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 526
```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
            100                 105                 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 527
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 527
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 528
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 528
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
20 25 30
Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 529
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 529
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga gcccgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 530
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 530
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Thr Gly Ser Val Met
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ala Lys Asn Ser Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Arg

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 531
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 531
ggattcaccc taagtagcta cgac 24

<210> 532
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 532
Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 533
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 533
attggcagta ctggtgacac a 21

<210> 534
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 534
Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 535
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 535
gcaagagagg gaataagaac accctatgat tat 33

<210> 536
<211> 11

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 536
Ala Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr
 1   5   10

<210> 537
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 537
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa   324

<210> 538
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 538
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20   25   30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
                85   90   95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100   105

<210> 539
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 539
cagagtgtta gcagcaat   18

<210> 540
<211> 6
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 540
Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1   5

<210> 541
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 541
ggtgcatcc   9

<210> 542
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 542
Gly Ala Ser
 1

<210> 543
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 543
cagcagtata ataattggcc tccattcact   30

<210> 544
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 544
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
 1   5   10

<210> 545
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 545
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 546
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 546
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Thr Gly Ser Val Met
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ala Lys Asn Ser Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 547
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 547
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 548
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 548
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 549
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 549
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 550
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 550
```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
    50                  55                  60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 551
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 551
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 552
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 552
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
                85   90   95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100   105

<210> 553
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 553
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga gcccgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 554
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 554
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
            20   25   30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Thr Gly Ser Val Met
    50   55   60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ala Lys Asn Ser Phe Tyr Leu
65   70   75   80
Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85   90   95
Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Arg
            100   105   110
Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 555
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 555
ggattcaccc taagtagcta cgac 24

<210> 556
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 556
Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 557
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 557
attggcagta ctggtgacac a 21

<210> 558
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 558
Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 559
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 559
gcaagagagg gaataagaac accctatgat tat 33

<210> 560
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 560
Ala Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 561
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 561
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 562
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 562
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 563
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 563
cagagtgtta gcagcaat 18

<210> 564
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 564
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 565
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 565
ggtgcatcc 9

<210> 566
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 566
Gly Ala Ser
1

<210> 567
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 567
cagcagtata ataattggcc tccattcact 30

<210> 568
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 568
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 569
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 569
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120

acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 570
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 570
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Thr Gly Ser Val Met
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ala Lys Asn Ser Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 571
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 571
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 572
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 572
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 573
<211> 351
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 573
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 574
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 574
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 575
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 575
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 576
<211> 108

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 576
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
                85   90   95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100   105

<210> 577
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 577
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca   363

<210> 578
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 578
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20   25   30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys His Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 579
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 579
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 580
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 580
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 581
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 581
attaattgga acagtggtag cata 24

<210> 582
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 582
Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 583
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 583
gtaaaagagg tgactacggg atactactac ggtatggacg tc 42

<210> 584
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 584
Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 585
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 585
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 586
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 586
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Leu Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 587
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 587
cagggcatta gcagttat 18

<210> 588
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 588
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 589
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 589
gatgcatcc 9

<210> 590
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 590
Asp Ala Ser
1

<210> 591
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 591
caacagctta atatttaccc attcact 27

<210> 592
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 592
Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 593
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 593
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 594
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 594
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20   25   30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys His Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 595
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 595
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 596
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 596
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Leu Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 597
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 597
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tgggggcaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 598
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 598
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 599
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 599
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 600

<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 600
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe
                85   90   95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100   105

<210> 601
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 601
gaggtgcagt tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggattg ggtctcaggt atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240
gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccgttt actactgtgc gaaagcccgt 300
tattacgatt tttgggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccca ggtcactgtc 360
tcctca   366

<210> 602
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 602
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
        35   40   45
Ser Gly Ile Ser Gly Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Val Gln Met His Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Ala Arg Tyr Tyr Asp Phe Trp Gly Gly Asn Phe Asp Leu Trp
            100   105   110
Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 603
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 603
ggattcacgt ttagtagcta tgcc 24

<210> 604
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 604
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 605
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 605
atcagtggta atggtggtag cacc 24

<210> 606
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 606
Ile Ser Gly Asn Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 607
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 607
gcgaaagccc gttattacga tttttggggg gggaatttcg atctc 45

<210> 608
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 608
Ala Lys Ala Arg Tyr Tyr Asp Phe Trp Gly Gly Asn Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 609
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 609
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcaggtact tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtgtcagtgt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 610
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 610
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Arg
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Val Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 611
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 611
cagagtgtta gcatcaggta c 21

<210> 612
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 612
Gln Ser Val Ser Ile Arg Tyr
1 5

<210> 613
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 613
ggtgcatcc 9

<210> 614
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 614
Gly Ala Ser
1

<210> 615
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 615
cagcaatatg gtagttcacc gctcact 27

<210> 616
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 616
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 617
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 617
gaggtgcagt tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggattg ggtctcaggt atcagtggta atggtggtag cacctactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240
gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccgttt actactgtgc gaaagcccgt 300
tattacgatt tttgggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccct ggtcactgtc 360
tcctca 366

<210> 618
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 618
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Gly Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Val Gln Met His Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ala Arg Tyr Tyr Asp Phe Trp Gly Gly Asn Phe Asp Leu Trp
100 105 110
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 619
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 619
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcaggtact tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtgtcagtgt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 620
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 620
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Arg
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Val Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 621
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 621
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagcccgt 300
tattacgatt tttgggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccct ggtcactgtc 360
tcctca 366

<210> 622
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 622
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ala Arg Tyr Tyr Asp Phe Trp Gly Gly Asn Phe Asp Leu Trp
100 105 110
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 623
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 623
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcaggtact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 624

<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 624
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Arg
            20   25   30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35   40   45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65   70   75   80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
                85   90   95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 625
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 625
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a   381

<210> 626
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 626
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20   25   30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Ser Tyr Tyr
            100   105   110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 627
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 627
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 628
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 628
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
1 5

<210> 629
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 629
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 630
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 630
Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

<210> 631
<211> 60
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 631
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttattatt cctactacgt tatggacgtc 60

<210> 632
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 632
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Ser Tyr Tyr
 1   5   10   15
Val Met Asp Val
            20

<210> 633
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 633
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa   336

<210> 634
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 634
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20   25   30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85   90   95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 635
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 635
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac   33

<210> 636
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 636
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 637
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 637
aaggtttct 9

<210> 638
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 638
Lys Val Ser
1

<210> 639
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 639
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 640
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 640
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 641
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 641
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 642
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 642
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Ser Tyr Tyr
100 105 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 643
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 643
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 644
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 644
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

```
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85                  90                  95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 645
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 645
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 646
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 646
```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Ser Tyr Tyr
            100                 105                 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 647
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 647
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 648
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 648
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20   25   30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85   90   95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 649
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 649
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a   381

<210> 650
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 650
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20   25   30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
            100   105   110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 651
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 651
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 652
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 652
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
1 5

<210> 653
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 653
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 654
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 654
Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

<210> 655
<211> 60
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 655
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc cttaattatt actactacgt tatggacgtc 60

<210> 656
<211> 20
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 656
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
 1   5   10   15
Val Met Asp Val
            20

<210> 657
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 657
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa   336

<210> 658
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 658
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20   25   30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85   90   95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 659
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 659
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac   33

<210> 660
<211> 11
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 660
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1   5   10

<210> 661
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 661
aaggtttct 9

<210> 662
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 662
Lys Val Ser
 1

<210> 663
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 663
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 664
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 664
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 665
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 665
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 666
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 666
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20   25   30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
            100   105   110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 667
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 667
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 668
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 668
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20   25   30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

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

<210> 669
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 669
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 670
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 670
```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
            100                 105                 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 671
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 671
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180

tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 672
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 672
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 673
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 673
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 674
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 674
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 675
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 675
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 676
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 676
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
1 5

<210> 677
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 677
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 678
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 678
Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

<210> 679
<211> 60
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 679
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttattatt actactacgt tatggacgtc 60

<210> 680
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 680
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
 1   5   10   15
Val Met Asp Val
            20

<210> 681
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 681
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa   336

<210> 682
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 682
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20   25   30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85   90   95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 683
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 683
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac   33

<210> 684
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 684
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1   5   10

<210> 685
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 685
aaggtttct 9

<210> 686
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 686
Lys Val Ser
 1

<210> 687
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 687
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 688
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 688
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 689
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 689
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 690
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 690
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20   25   30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
            100   105   110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 691
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 691
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 692
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 692
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser

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

<210> 693
<211> 381
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 693
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 694
<211> 127
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 694
```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
            100                 105                 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 695
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 695
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 696
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 696
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 697
<211> 384
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 697
caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtcgc ctca 384

<210> 698
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 698
Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

```
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
            100                 105                 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
        115                 120                 125
```

<210> 699
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 699
ggattcacct tcagtgacca ctac 24

<210> 700
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 700
```
Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr
 1               5
```

<210> 701
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 701
attagtaatg atggtggtac caaa 24

<210> 702
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 702
```
Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys
 1               5
```

<210> 703
<211> 63
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 703
gcgagagatc agggatatat tggctacgac tcgtattatt actattccta cggtatggac 60

gtc 63

<210> 704
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 704
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
1 5 10 15
Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 705
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 705
aaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 706
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 706
Lys Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Pro Leu Phe Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Glu Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 707
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 707

cagagtgtta acaacaaatt c 21

<210> 708
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 708
Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe
1 5

<210> 709
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 709
ggtgcatcc 9

<210> 710
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 710
Gly Ala Ser
1

<210> 711
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 711
caagtatatg gtaactcact cact 24

<210> 712
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 712
Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu Thr
1 5

<210> 713
<211> 384
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 713
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 714
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 714
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 715
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 715
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 716
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 716
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Pro Leu Phe Pro Gly

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

<210> 717
<211> 384
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 717
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 718
<211> 128
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 718
```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
            20                  25                  30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
            100                 105                 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 719
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 719
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 720
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 720
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
            20   25   30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35   40   45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65   70   75   80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 721
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 721
caaattctgc tggtgcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggtt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 722
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 722
Gln Ile Leu Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20   25   30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala His Glu Val
    50   55   60

```
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
            100                 105                 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 723
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 723
ggttacacct ttaccaacta cgct 24

<210> 724
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 724
```
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala
 1               5
```

<210> 725
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 725
gtcagcgctt acaatggtca caca 24

<210> 726
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 726
```
Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr
 1               5
```

<210> 727
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 727
gcgagagggg gtgtagtcgt gccagttgct ccccacttct acaacggtat ggacgtc 57

<210> 728
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 728
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 729
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 729
gatattgtga tgactcagtt tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 730
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 730
Asp Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
20 25 30
Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Lys Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 731
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 731
cagagcctcc tgcatattaa tgaatacaac tat 33

<210> 732
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 732
Gln Ser Leu Leu His Ile Asn Glu Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 733
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 733
ttgggtttt 9

<210> 734
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 734
Leu Gly Phe
1

<210> 735
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 735
atgcaagctc ttcaaactcc gtggacg 27

<210> 736
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 736
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 737
<211> 378

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 737
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 738
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 738
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20   25   30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala His Glu Val
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
            100   105   110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 739
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 739
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 740
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 740

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

<210> 741
<211> 378
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 741
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 742
<211> 126
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 742
```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
            100                 105                 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 743
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 743
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 744
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 744
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
20 25 30
Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 745
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<221> VARIANT
<222> (1)...(8)
<223> Xaa = Axit amin bất kỳ

<400> 745
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 746
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<221> VARIANT
<222> (1)...(8)
<223> Xaa = Axit amin bất kỳ

<400> 746
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 747
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<221> VARIANT
<222> (1)...(16)
<223> Xaa = Axit amin bất kỳ

<400> 747
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5   10   15

<210> 748
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<221> VARIANT
<222> (1)...(12)
<223> Xaa = Axit amin bất kỳ

<400> 748
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5   10

<210> 749
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<221> VARIANT
<222> (1)...(3)
<223> Xaa = Axit amin bất kỳ

<400> 749
Xaa Xaa Xaa
 1

<210> 750
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<221> VARIANT
<222> (1)...(9)
<223> Xaa = Axit amin bất kỳ

<400> 750
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 751
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 751
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 752
<211> 327
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 752
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

```
            20                  25                  30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                325
```

<210> 753
<211> 327
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

```
<400> 753
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1                  5                  10                  15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
```

```
145                 150                 155                 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                325
```

<210> 754
<211> 2076
<212> ADN
<213> Người

<400> 754

```
atgggcaccg tcagctccag gcggtcctgg tggccgctgc cactgctgct gctgctgctg 60
ctgctcctgg gtcccgcggg cgcccgtgcg caggaggacg aggacggcga ctacgaggag 120
ctggtgctag ccttgcgttc cgaggaggac ggcctggccg aagcacccga gcacggaacc 180
acagccacct tccaccgctg cgccaaggat ccgtggaggt tgcctggcac ctacgtggtg 240
gtgctgaagg aggagaccca cctctcgcag tcagagcgca ctgcccgccg cctgcaggcc 300
caggctgccc gccggggata cctcaccaag atcctgcatg tcttccatgg ccttcttcct 360
ggcttcctgg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gccccatgtc 420
gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gcccagagca tcccgtggaa cctggagcgg 480
attacccctc cacggtaccg ggcggatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540
gaggtgtatc tcctagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600
atggtcaccg acttcgagaa tgtgcccgag gaggacggga cccgcttcca cagacaggcc 660
agcaagtgtg acagtcatgg cacccacctg gcaggggtgg tcagcggccg ggatgccggc 720
gtggccaagg gtgccagcat gcgcagcctg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcacg 780
gttagcggca ccctcatagg cctggagttt attcggaaaa gccagctggt ccagcctgtg 840
gggccactgg tggtgctgct gcccctggcg ggtgggtaca gccgcgtcct caacgccgcc 900
tgccagcgcc tggcgagggc tggggtcgtg ctggtcaccg ctgccggcaa cttccgggac 960
gatgcctgcc tctactcccc agcctcagct cccgaggtca tcacagttgg ggccaccaat 1020
gcccaagacc agccggtgac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac 1080
ctctttgccc caggggagga catcattggt gcctccagcg actgcagcac ctgctttgtg 1140
tcacagagtg ggacatcaca ggctgctgcc cacgtggctg gcattgcagc catgatgctg 1200
tctgccgagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc 1260
aaagatgtca tcaatgaggc ctggttccct gaggaccagc gggtactgac ccccaacctg 1320
gtggccgccc tgccccccag cacccatggg gcaggttggc agctgttttg caggactgta 1380
tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagccg tcgcccgctg cgccccagat 1440
gaggagctgc tgagctgctc cagtttctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcatg 1500
gaggcccaag ggggcaagct ggtctgccgg gcccacaacg cttttggggg tgagggtgtc 1560
tacgccattg ccaggtgctg cctgctaccc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca 1620
ccagctgagg ccagcatggg gacccgtgtc cactgccacc aacagggcca cgtcctcaca 1680
ggctgcagct cccactggga ggtggaggac cttggcaccc acaagccgcc tgtgctgagg 1740
ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacagggagg ccagcatcca cgcttcctgc 1800
tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatcccggc ccctcaggag 1860
caggtgaccg tggcctgcga ggagggctgg accctgactg gctgcagtgc cctccctggg 1920
acctcccacg tcctgggggc ctacgccgta gacaacacgt gtgtagtcag gagccgggac 1980
gtcagcacta caggcagcac cagcgaaggg gccgtgacag ccgttgccat ctgctgccgg 2040
agccggcacc tggcgcaggc ctcccaggag ctccag                          2076
```

<210> 755
<211> 692

<212> PRT
<213> Người

<400> 755
Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
 1   5   10   15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
            20   25   30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
        35   40   45
Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe
    50   55   60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
65   70   75   80
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
                85   90   95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
            100   105   110
His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
        115   120   125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
    130   135   140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
145   150   155   160
Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly
                165   170   175
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
            180   185   190
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val
        195   200   205
Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
    210   215   220
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
225   230   235   240
Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
                245   250   255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
            260   265   270
Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
        275   280   285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
    290   295   300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305   310   315   320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
                325   330   335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
            340   345   350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
        355   360   365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly
    370   375   380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385   390   395   400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
                405   410   415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
            420   425   430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
        435   440   445
His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
    450   455   460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Pro Asp
465   470   475   480
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
                485   490   495
Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His
            500   505   510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu

```
        515                 520                 525
Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala
    530                 535                 540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545                 550                 555                 560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
                565                 570                 575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
            580                 585                 590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
        595                 600                 605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val
    610                 615                 620
Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
625                 630                 635                 640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
                645                 650                 655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly Ala Val
            660                 665                 670
Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser
        675                 680                 685
Gln Glu Leu Gln
    690
```

<210> 756
<211> 692
<212> PRT
<213> Khỉ vàng

<400> 756

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

```
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305                 310                 315                 320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
                325                 330                 335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
            340                 345                 350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
        355                 360                 365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Arg Ser Gly
    370                 375                 380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385                 390                 395                 400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
                405                 410                 415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
            420                 425                 430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
        435                 440                 445
His Arg Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
    450                 455                 460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Gln Asp
465                 470                 475                 480
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
                485                 490                 495
Gly Glu Arg Ile Glu Ala Gln Gly Gly Lys Arg Val Cys Arg Ala His
            500                 505                 510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
        515                 520                 525
Leu Pro Gln Val Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Gly Ala
    530                 535                 540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545                 550                 555                 560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
                565                 570                 575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
            580                 585                 590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
        595                 600                 605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Ile Val
    610                 615                 620
Ala Cys Glu Asp Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Pro Leu Pro Gly
625                 630                 635                 640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
                645                 650                 655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Lys Glu Ala Val
            660                 665                 670
Ala Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Val Gln Ala Ser
        675                 680                 685
Gln Glu Leu Gln
    690
```

<210> 757
<211> 694
<212> PRT
<213> Mus muscular

<400> 757

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

```
                85                  90                  95
Thr Ala His Arg Leu Gln Thr Arg Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Val Ile
            100                 105                 110
Lys Val Leu His Ile Phe Tyr Asp Leu Phe Pro Gly Phe Leu Val Lys
        115                 120                 125
Met Ser Ser Asp Leu Leu Gly Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Glu
    130                 135                 140
Tyr Ile Glu Glu Asp Ser Phe Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn
145                 150                 155                 160
Leu Glu Arg Ile Ile Pro Ala Trp His Gln Thr Glu Glu Asp Arg Ser
                165                 170                 175
Pro Asp Gly Ser Ser Gln Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile
            180                 185                 190
Gln Gly Ala His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Asp Phe
        195                 200                 205
Asn Ser Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser
    210                 215                 220
Lys Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg
225                 230                 235                 240
Asp Ala Gly Val Ala Lys Gly Thr Ser Leu His Ser Leu Arg Val Leu
                245                 250                 255
Asn Cys Gln Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu
            260                 265                 270
Phe Ile Arg Lys Ser Gln Leu Ile Gln Pro Ser Gly Pro Leu Val Val
        275                 280                 285
Leu Leu Pro Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Ile Leu Asn Ala Ala Cys
    290                 295                 300
Arg His Leu Ala Arg Thr Gly Val Val Leu Val Ala Ala Ala Gly Asn
305                 310                 315                 320
Phe Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val
                325                 330                 335
Ile Thr Val Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly
            340                 345                 350
Thr Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly
        355                 360                 365
Lys Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Met Ser
    370                 375                 380
Gln Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Val Ala
385                 390                 395                 400
Arg Met Leu Ser Arg Glu Pro Thr Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln
                405                 410                 415
Arg Leu Ile His Phe Ser Thr Lys Asp Val Ile Asn Met Ala Trp Phe
            420                 425                 430
Pro Glu Asp Gln Gln Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Thr Leu Pro
        435                 440                 445
Pro Ser Thr His Glu Thr Gly Gly Gln Leu Leu Cys Arg Thr Val Trp
    450                 455                 460
Ser Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Thr Ala Thr Ala Thr Ala Arg Cys
465                 470                 475                 480
Ala Pro Glu Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly
                485                 490                 495
Arg Arg Arg Gly Asp Trp Ile Glu Ala Ile Gly Gly Gln Gln Val Cys
            500                 505                 510
Lys Ala Leu Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Val Ala Arg
        515                 520                 525
Cys Cys Leu Val Pro Arg Ala Asn Cys Ser Ile His Asn Thr Pro Ala
    530                 535                 540
Ala Arg Ala Gly Leu Glu Thr His Val His Cys His Gln Lys Asp His
545                 550                 555                 560
Val Leu Thr Gly Cys Ser Phe His Trp Glu Val Glu Asp Leu Ser Val
                565                 570                 575
Arg Arg Gln Pro Ala Leu Arg Ser Arg Arg Gln Pro Gly Gln Cys Val
            580                 585                 590
Gly His Gln Ala Ala Ser Val Tyr Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly
        595                 600                 605
Leu Glu Cys Lys Ile Lys Glu His Gly Ile Ser Gly Pro Ser Glu Gln
    610                 615                 620
Val Thr Val Ala Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Asn Val
625                 630                 635                 640
```

```
Leu Pro Gly Ala Ser Leu Thr Leu Gly Ala Tyr Ser Val Asp Asn Leu
                645                 650                 655
Cys Val Ala Arg Val His Asp Thr Ala Arg Ala Asp Arg Thr Ser Gly
            660                 665                 670
Glu Ala Thr Val Ala Ala Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg Pro Ser Ala
        675                 680                 685
Lys Ala Ser Trp Val Gln
    690
```

<210> 758
<211> 653
<212> PRT
<213> Người

<400> 758

```
Glu Phe Arg Cys His Asp Gly Lys Cys Ile Ser Arg Gln Phe Val Cys
 1               5                  10                  15
Asp Ser Asp Arg Asp Cys Leu Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
            20                  25                  30
Val Leu Thr Cys Gly Pro Ala Ser Phe Gln Cys Asn Ser Ser Thr Cys
        35                  40                  45
Ile Pro Gln Leu Trp Ala Cys Asp Asn Asp Pro Asp Cys Glu Asp Gly
    50                  55                  60
Ser Asp Glu Trp Pro Gln Arg Cys Arg Gly Leu Tyr Val Phe Gln Gly
65                  70                  75                  80
Asp Ser Ser Pro Cys Ser Ala Phe Glu Phe His Cys Leu Ser Gly Glu
                85                  90                  95
Cys Ile His Ser Ser Trp Arg Cys Asp Gly Gly Pro Asp Cys Lys Asp
            100                 105                 110
Lys Ser Asp Glu Glu Asn Cys Ala Val Ala Thr Cys Arg Pro Asp Glu
        115                 120                 125
Phe Gln Cys Ser Asp Gly Asn Cys Ile His Gly Ser Arg Gln Cys Asp
    130                 135                 140
Arg Glu Tyr Asp Cys Lys Asp Met Ser Asp Glu Val Gly Cys Val Asn
145                 150                 155                 160
Val Thr Leu Cys Glu Gly Pro Asn Lys Phe Lys Cys His Ser Gly Glu
                165                 170                 175
Cys Ile Thr Leu Asp Lys Val Cys Asn Met Ala Arg Asp Cys Arg Asp
            180                 185                 190
Trp Ser Asp Glu Pro Ile Lys Glu Cys Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp
        195                 200                 205
Asn Asn Gly Gly Cys Ser His Val Cys Asn Asp Leu Lys Ile Gly Tyr
    210                 215                 220
Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys
225                 230                 235                 240
Glu Asp Ile Asp Glu Cys Gln Asp Pro Asp Thr Cys Ser Gln Leu Cys
                245                 250                 255
Val Asn Leu Glu Gly Gly Tyr Lys Cys Gln Cys Glu Glu Gly Phe Gln
            260                 265                 270
Leu Asp Pro His Thr Lys Ala Cys Lys Ala Val Gly Ser Ile Ala Tyr
        275                 280                 285
Leu Phe Phe Thr Asn Arg His Glu Val Arg Lys Met Thr Leu Asp Arg
    290                 295                 300
Ser Glu Tyr Thr Ser Leu Ile Pro Asn Leu Arg Asn Val Val Ala Leu
305                 310                 315                 320
Asp Thr Glu Val Ala Ser Asn Arg Ile Tyr Trp Ser Asp Leu Ser Gln
                325                 330                 335
Arg Met Ile Cys Ser Thr Gln Leu Asp Arg Ala His Gly Val Ser Ser
            340                 345                 350
Tyr Asp Thr Val Ile Ser Arg Asp Ile Gln Ala Pro Asp Gly Leu Ala
        355                 360                 365
Val Asp Trp Ile His Ser Asn Ile Tyr Trp Thr Asp Ser Val Leu Gly
    370                 375                 380
Thr Val Ser Val Ala Asp Thr Lys Gly Val Lys Arg Lys Thr Leu Phe
385                 390                 395                 400
Arg Glu Asn Gly Ser Lys Pro Arg Ala Ile Val Val Asp Pro Val His
                405                 410                 415
Gly Phe Met Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Thr Pro Ala Lys Ile Lys Lys
```

```
                420                 425                 430
Gly Gly Leu Asn Gly Val Asp Ile Tyr Ser Leu Val Thr Glu Asn Ile
        435                 440                 445
Gln Trp Pro Asn Gly Ile Thr Leu Asp Leu Leu Ser Gly Arg Leu Tyr
    450                 455                 460
Trp Val Asp Ser Lys Leu His Ser Ile Ser Ser Ile Asp Val Asn Gly
465                 470                 475                 480
Gly Asn Arg Lys Thr Ile Leu Glu Asp Glu Lys Arg Leu Ala His Pro
                485                 490                 495
Phe Ser Leu Ala Val Phe Glu Asp Lys Val Phe Trp Thr Asp Ile Ile
            500                 505                 510
Asn Glu Ala Ile Phe Ser Ala Asn Arg Leu Thr Gly Ser Asp Val Asn
        515                 520                 525
Leu Leu Ala Glu Asn Leu Leu Ser Pro Glu Asp Met Val Leu Phe His
    530                 535                 540
Asn Leu Thr Gln Pro Arg Gly Val Asn Trp Cys Glu Arg Thr Thr Leu
545                 550                 555                 560
Ser Asn Gly Gly Cys Gln Tyr Leu Cys Leu Pro Ala Pro Gln Ile Asn
                565                 570                 575
Pro His Ser Pro Lys Phe Thr Cys Ala Cys Pro Asp Gly Met Leu Leu
            580                 585                 590
Ala Arg Asp Met Arg Ser Cys Leu Thr Glu Ala Glu Ala Ala Val Ala
        595                 600                 605
Thr Gln Glu Thr Ser Thr Val Arg Leu Lys Val Ser Ser Thr Ala Val
    610                 615                 620
Arg Thr Gln His Thr Thr Thr Arg Pro Val Pro Asp Thr Ser Arg Leu
625                 630                 635                 640
Pro Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Thr Val Glu Ile Val
                645                 650
```