



(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)



1-0036533

(51)⁷ C07K 16/28

(13) B

(21) 1-2019-01425

(22) 28/09/2017

(86) PCT/JP2017/035259 28/09/2017

(87) WO 2018/062402 A8 05/04/2018

(30) 62/401,428 29/09/2016 US

(45) 25/08/2023 425

(43) 25/09/2019 378A

(73) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)

3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418505, Japan

(72) CORONELLA, Julia (US); BLOT, Vincent (US); GYMNOPOULOS, Marco (DE);
TIMMER, Anjuli (US); FUJITA, Ryo (JP); NEWMAN, Roland (US).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) CHẤT LIÊN KẾT ĐƠN DÒNG LIÊN KẾT VỚI YẾU TỐ CHUYỂN ĐỔI TRUNG
MÔ-BIỂU MÔ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT LIÊN KẾT NÀY

(57) Theo một số phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa các chất liên kết
đơn dòng liên kết đặc hiệu với vùng ngoại bào của cMET. Sáng chế cũng đề cập đến dược
phẩm chứa chất liên kết này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa các chất liên kết liên kết đặc hiệu với yếu tố chuyển đổi trung mô-biểu mô (mesenchymal epithelial transition factor: cMET), và việc sử dụng chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein cMET, đôi khi được gọi là MET hoặc thụ thể yếu tố sinh trưởng tế bào gan (hepatocyte growth factor receptor: HGFR), là một protein ở người được mã hóa bởi gen MET (tiền gen sinh ung thư MET, kinaza tyrosin thụ thể). cMET là một thụ thể bề mặt tế bào xuyên màng đơn có hoạt tính tyrosin kinaza. Protein tiền chất chuỗi đơn sơ cấp của sản phẩm dịch mã MET được phân cắt sau dịch mã để tạo ra tiểu đơn vị alpha và beta, chúng được liên kết disulfua để tạo thành thụ thể cMET trên bề mặt tế bào trưởng thành. cMET được biểu hiện trên các tế bào có nguồn gốc biểu mô, cũng như tế bào gốc, tế bào tiền thân và các loại tế bào khác. Yếu tố sinh trưởng tế bào gan/yếu tố phân tán (Hepatocyte growth factor/Scatter Factor: HGF/SF) và các đồng dạng ghép của nó (NK1, NK2) đã được xác định là phối tử của cMET.

cMET được cho là cần thiết đối với quá trình phát triển phôi bình thường, quá trình tạo cơ quan và liền vết thương. Sự biểu hiện và/hoặc hoạt tính bất thường của cMET có liên quan đến một số rối loạn u và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư thận, gan, dạ dày, vú, và não), trong đó cMET có liên quan đến quá trình sinh trưởng, quá trình tạo mạch, và quá trình di căn của khối u. Sự biểu hiện quá mức cMET cũng như sự hoạt hóa tự tiết của nó do sự đồng biểu hiện phối tử của nó cũng liên quan đến sự phát sinh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến chất liên kết mới, kháng thể đơn dòng và các phân liên kết của nó liên kết đặc hiệu với cMET, được phẩm chứa chúng và phương pháp sử dụng chúng.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, vùng ngoại bào của cMET hoặc một phần của nó. Theo một số phương án, chất liên kết được mô tả ở đây liên kết đặc hiệu với protein hoặc polypeptit chứa cMET, vùng ngoại bào của cMET hoặc một phần của nó. Theo một số phương án nhất định, chất liên

kết liên kết đặc hiệu với một hoặc nhiều cMET của động vật có vú được chọn từ cMET của người, cMET của động vật linh trưởng không phải người (ví dụ, cMET của khỉ), cMET của chuột, và cMET của chuột nhắt. Theo một số phương án cụ thể, chất liên kết liên kết đặc hiệu với biến thể của cMET của người và/hoặc với vùng ngoại bào của cMET của người bao gồm một hoặc nhiều biến thể có trong tự nhiên. Theo một số phương án cụ thể, chất liên kết liên kết đặc hiệu với biến thể cMET của người bao gồm biến thể E168D và/hoặc N375S.

Theo một số khía cạnh, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET chứa CDR-L1, CDR-L2 và/hoặc CDR-L3, đây là ba trình tự polypeptit của vùng quyết định tính hỗ trợ chuỗi nhẹ (CDR-L), trong đó CDR-L1 được chọn từ bảng 1, CDR-L2 được chọn từ bảng 2 và CDR-L3 được chọn từ bảng 3. Theo một số khía cạnh, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET chứa CDR-H1, CDR-H2 và/hoặc CDR-H3, đây là ba trình tự polypeptit của vùng quyết định tính hỗ trợ chuỗi nặng (CDR-H), trong đó CDR-H1 được chọn từ bảng 6, CDR-H2 được chọn từ bảng 7 và CDR-H3 được chọn từ bảng 8. Theo một số khía cạnh, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET chứa CDR-L1 được chọn từ bảng 1, CDR-L2 được chọn từ bảng 2, CDR-L3 được chọn từ bảng 3, CDR-H1 được chọn từ bảng 6, CDR-H2 được chọn từ bảng 7, và CDR-H3 được chọn từ bảng 8. Theo một số phương án, CDR-L1 được chọn từ SEQ ID NO. 2, 4, 6, 8, 10, 12 và 14. Theo một số phương án, CDR-L2 được chọn từ SEQ ID NO. 17, 19, 21, 23 và 25. Theo một số phương án, CDR-L3 được chọn từ SEQ ID NO. 27, 29, 31, 33 và 35. Theo một số phương án, CDR-H1 được chọn từ SEQ ID NO. 51, 53, 55, 57 và 59. Theo một số phương án, CDR-H2 được chọn từ SEQ ID NO. 63, 65, 67, 69, 73 và 75. Theo một số phương án, CDR-H3 được chọn từ bảng 8 được chọn từ SEQ ID NO. 80, 82, 84, 86, 88, 91 và 93. Theo một số phương án, chất liên kết là kháng thể, hoặc đoạn liên kết với cMET của nó.

Theo một số phương án nhất định, chất liên kết chứa vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được chọn từ bảng 4 hoặc 5, và/hoặc vùng biến đổi của chuỗi nặng có trình tự axit amin được chọn từ bảng 9 hoặc 10. Chuỗi nhẹ biến đổi nêu trong bảng 4 hoặc 5, hoặc chuỗi nặng biến đổi nêu trong bảng 9 hoặc 10 có thể chứa một đến hai mươi, hoặc theo một số phương án, chứa một đến mười cái biến axit amin được chọn từ thêm axit amin, loại bỏ axit amin và thế đoạn axit amin, trong đó chất liên kết này vẫn liên kết đặc hiệu với cMET.

Theo một số phương án nhất định, chất liên kết là kháng thể đơn dòng, hoặc đoạn liên kết với cMET của nó. Theo một số phương án, chất liên kết chứa vùng hằng định của IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4. Theo một số phương án, chất liên kết chứa vùng hằng định của IgD, IgE, IgA hoặc IgM. Theo một số phương án cụ thể, chất liên kết được nhân hóa và/hoặc chứa ít nhất một đến bốn vùng khung được nhân hóa hoặc của người. Theo một số phương án cụ thể, chất liên kết chứa ít nhất một đến bốn vùng khung của chuột nhắt. Theo một số phương án, chất liên kết là đoạn Fab, Fab', F(ab')₂, Fv hoặc scFV của kháng thể.

Theo một số khía cạnh, chất liên kết được mô tả ở đây có một hoặc nhiều đặc tính chức năng. Theo một số phương án cụ thể, chất liên kết gây ra hoặc thúc đẩy sự nhập nội bào của cMET trên tế bào ung thư của người. Theo một số phương án, chất liên kết gây ra hoặc thúc đẩy sự phân hủy của cMET trên tế bào ung thư của người. Theo một số phương án, chất liên kết không có hoạt tính chủ vận cMET có thể phát hiện được. Theo một số phương án, chất liên kết gây ra hoặc thúc đẩy sự chết của tế bào mà nó liên kết với. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết được liên hợp với chất kháng u.

Theo một số khía cạnh, chất liên kết được mô tả ở đây liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó. Theo một số khía cạnh, chất liên kết được mô tả ở đây liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó với KD nhỏ hơn hoặc bằng 10nM, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1nM. Theo một số khía cạnh, ái lực của chất liên kết đối với cMET, hoặc một phần của nó, là KD nhỏ hơn hoặc bằng 10nM, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1nM.

Theo một số phương án, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET còn chứa phần liên kết với kháng nguyên thứ hai liên kết đặc hiệu với kháng nguyên khác (ví dụ, kháng nguyên không phải cMET, hoặc một phần của nó). Ví dụ, theo một số phương án, chất liên kết chứa vùng liên kết với kháng nguyên thứ nhất liên kết đặc hiệu với cMET và vùng liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết đặc hiệu với polypeptit khác.

Theo một số khía cạnh nhất định, được nêu ở đây là phương pháp điều trị cho đối tượng bị hoặc nghi ngờ bị rối loạn u hoặc bệnh ung thư. Theo một phương án, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của chất liên kết được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp được đề xuất bao gồm cho tế bào của đối tượng (ví dụ, tế bào u hoặc tế bào ung thư) tiếp xúc với chất liên kết. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết có cấu tạo để liên kết đặc hiệu với vùng ngoại bào của cMET được biểu hiện trên một hoặc nhiều tế bào của đối tượng. Theo một số

phương án nhất định, chất liên kết làm giảm, ức chế hoặc hạn chế sự phân bào, và/hoặc thúc đẩy hoặc gây ra sự chết của một hoặc nhiều tế bào biểu hiện cMET. Theo một số phương án nhất định, rối loạn u hoặc bệnh ung thư bao gồm bệnh caxinom phổi, bệnh caxinom vú, bệnh caxinom buồng trứng, bệnh caxinom thận, bệnh caxinom đại trực tràng, bệnh caxinom dạ dày, bệnh caxinom tuyến giáp, bệnh caxinom tụy, u nguyên bào thần kinh, hoặc bệnh caxinom tế bào vảy vùng đầu và cổ, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh sacôm, u trung biểu mô, u nguyên bào đệm, đa u tuyến, u melanin, bệnh caxinom tuyến tiền liệt và thực quản.

Theo một số phương án, được phẩm chứa chất liên kết được đề xuất. Theo một số phương án, ngoài chất liên kết, được phẩm chứa tá dược, chất pha loãng, chất phụ gia và/hoặc chất mang được dụng. Theo một số phương án, được phẩm được bào chế dưới dạng bột đông khô vô trùng mà khi hoàn nguyên là thích hợp để sử dụng qua đường tĩnh mạch cho động vật có vú.

Một số khía cạnh nhất định của sáng chế được mô tả thêm trong phần mô tả, ví dụ, yêu cầu bảo hộ và hình vẽ sau đây.

Các hình vẽ này thể hiện các phương án của sáng chế và không làm giới hạn phạm vi sáng chế. Để cho rõ ràng và dễ minh họa, các hình vẽ không được vẽ theo tỷ lệ và trong một số trường hợp, các khía cạnh khác nhau có thể được thể hiện phóng to lên để tạo thuận lợi cho việc hiểu các phương án cụ thể.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện tóm tắt sơ đồ quá trình tạo ra kháng thể đơn dòng (chất liên kết làm ví dụ) liên kết đặc hiệu với cMET. Kháng thể đơn dòng dẫn đầu Ab P3D12 được tạo ra từ chuột nhất được gây miễn dịch bằng vùng ngoại bào nguyên vẹn tái tổ hợp của cMET được dung hợp với vùng Fc của người.

Fig.2 thể hiện sơ đồ gây miễn dịch sử dụng để tạo ra kháng thể đơn dòng (chất liên kết làm ví dụ) liên kết đặc hiệu với cMET. Đầu tiên, chuột được gây miễn dịch bằng cách tiêm trong màng bụng (i.p.) 100µg protein dung hợp cMET của người-Fc (cMET-Fc), hoặc 50 đến 100µg peptit cMET liên hợp với KLH trong tá chất Freund đầy đủ (CFA) như đã nêu. cMET-Fc bao gồm vùng ngoại bào của cMET của người được dung hợp với phần Fc của kháng thể. Peptit cMET được chọn từ một phần của vùng ngoại bào của cMET. Chuột đã được gây miễn dịch này được gây miễn dịch củng cố một hoặc nhiều lần bằng liều chứa 25 hoặc 50µg cMET-Fc hoặc peptit trong tá chất Freund không

đầy đủ (IFA) như đã nêu. Một số chuột được gây miễn dịch nhắc lại ở nhiều vị trí (repetitive immunizations at multiple sites: RIMMS). Các lần gây miễn dịch bao gồm protein dung hợp Met-Fc, peptit, gây miễn dịch thông thường và RIMMS. Lách của chuột đã gây miễn dịch được thu nhận và được dung hợp với protein dung hợp thích hợp. Trên 20000 dòng tế bào lai được thu nhận và sàng lọc.

Fig.3 thể hiện cấu trúc ba chiều của vùng MET SEMA liên kết với đoạn Fab của kháng thể chủ vận Met-mAb (5D5 Fab) và tiểu đơn vị HGF beta (HGFb). Mũi tên bên dưới để chỉ vị trí của một phần cMET sử dụng để thiết kế peptit 3.

Fig.4 thể hiện kết quả xác định thu được từ protein dung hợp làm ví dụ (protein dung hợp 6B1, đĩa 3). Tế bào lai kháng cMet được chọn một phần do sự có mặt của liên kết đặc hiệu với cMet như được phân tích bằng thử nghiệm ELISA (xem cột "ELISA về khả năng liên kết MET OD450nm") và do khả năng gây nhập nội bào cMET đối với các dòng tế bào ung thư của người như được xác định bằng phương pháp đếm tế bào theo dòng (xem cột "trung bình nhân FACS "). Giá trị trung bình nhân FACS Geo thấp hơn đối chứng âm để chỉ sự nhập nội bào của cMet. Mũi tên để chỉ tế bào lai dẫn đầu F6B1P3D12.

Fig.5 thể hiện kết quả của thử nghiệm phân hủy MET. Kháng thể kháng cMet phân lập từ các lỗ đã chỉ ra (trục x) được thử nghiệm và chọn theo khả năng của chúng gây phân hủy cMET đối với các dòng tế bào ung thư của người như được xác định bằng phương pháp định lượng protein cMet quy mô vừa (MSD). Giá trị tương đối của mức độ phân hủy Met được thể hiện trên trục y dưới dạng % so với đối chứng. Giá trị thấp hơn đối chứng 100% (giá trị đối chứng âm) để chỉ sự nhập nội bào và sự phân hủy của cMet. Sự phân hủy không chỉ để chỉ sự nhập nội bào mà để chỉ cả sự vận chuyển ở tiêu thể, đặc tính quan trọng của thể liên hợp kháng thể được chất. Mũi tên để chỉ kết quả của tế bào lai dẫn đầu F6B1P3D12.

Fig.6 thể hiện kết quả của thử nghiệm phospho-ERK (thử nghiệm P-ERK) để xác định hoạt tính chủ vận của kháng thể kháng cMet bằng cách xác định gián tiếp mức độ phosphoryl hóa ERK gây bởi sự liên kết của kháng thể kháng cMET với cMET trên bề mặt tế bào. Lượng ERK phosphoryl hóa (được thể hiện dưới dạng % so với đối chứng, trục y) được phát hiện trong các dịch tan tế bào sau khi xử lý tế bào còn sống bằng kháng thể kháng cMET được thể hiện. Kháng thể kháng cMet được tạo ra từ các tế bào lai kháng cMET khác nhau (trục x) được thử nghiệm ở nồng độ 6 ug/ml hoặc 30 ug/ml (như đã nêu

trên trục x), và được chọn theo sự không có khả năng của chúng gây phosphoryl hóa đáng kể ERK (tức là chúng không có khả năng gây tăng sinh, tức là không có hoạt tính chủ vận). Kháng thể đơn dòng dẫn đầu (mAb) P3D12 được chỉ ra bằng mũi tên.

Fig.7 thể hiện kết quả của một số mAb kháng cMet được thử nghiệm bằng thử nghiệm ELISA về khả năng liên kết với cMet của người, khỉ (*Cynomolgus Macaque*, "Cyno"), chó, chuột, và chuột nhắt. Tất cả các kháng thể đơn dòng liên kết với cMet của người và khỉ. P3D12 có khả năng phản ứng chéo đáng kể với cMet của chuột. Nồng độ khác nhau của mỗi kháng thể được thể hiện trên trục x. Lượng tương đối đã liên kết được thể hiện trên trục y (OD450nm).

Fig.8A thể hiện việc đóng thẳng hàng các trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của chín kháng thể đơn dòng của chuột nhắt kháng cMET, tên của chúng được nêu ở phía bên trái của mỗi trình tự. SEQ ID NO. được nêu ở phía bên phải của mỗi trình tự. Trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của LC F6B1P1E2 và F6BP3E2 là giống nhau 100%. Ngoài ra, trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của LC F6B1P3D12 và F6B1P3E9 là giống nhau 100%.

Fig.8B thể hiện việc đóng thẳng hàng các trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng của chín kháng thể đơn dòng của chuột nhắt kháng cMET, tên của chúng được nêu ở phía bên trái của mỗi trình tự. SEQ ID NO. được nêu ở phía bên phải của mỗi trình tự. Trình tự axit amin của các vùng biến đổi chuỗi nặng của F6B1P3D12H7913 và F6B1P3E9 là giống nhau 100%. Ngoài ra, trình tự axit amin của các vùng biến đổi chuỗi nặng của F6B1P1E2H7819 và F6BP3E2 là giống nhau 100%.

Fig.9A và Fig.9B thể hiện kết quả của mô hình chuột nhắt ghép khác loài in vivo để đánh giá hiệu quả của các thể liên hợp kháng thể dược chất kháng cMET (ADC) đã nêu bằng cách sử dụng mô hình khối u MKN45 (mô hình cMet+ bệnh ung thư dạ dày) ở chuột trụi lông. Chuột được điều trị một lần bằng ADC ở liều 2,5 mg/kg (Fig.9A) hoặc 5,0 mg/kg (Fig.9B). Hiệu quả của mỗi chất liên kết kháng cMET được liên hợp với dược chất được so sánh với PBS hoặc kháng thể đơn dòng không liên quan không hướng đích (IgG-ADC). Thể tích khối u (trục y) được đo ở các thời điểm khác nhau sau khi cấy (trục x, số ngày (sau khi cấy)). Tác dụng ức chế sự phát triển của khối u thể hiện hiệu quả dương tính. Chất liên kết kháng cMET và kháng thể đơn dòng không hướng đích (IgG) được liên hợp với monomethyl auristatin F (MMAF).

Fig.10 thể hiện kết quả của thử nghiệm phospho-ERK (thử nghiệm P-ERK) để xác định hoạt tính chủ vận của kháng thể kháng cMet bằng cách xác định gián tiếp mức độ phosphoryl hóa ERK gây bởi sự liên kết của kháng thể kháng cMET với cMET trên bề mặt tế bào. Lượng ERK phosphoryl hóa (được thể hiện dưới dạng % so với đối chứng, trực y) được phát hiện trong các dịch tan tế bào sau khi xử lý tế bào còn sống bằng kháng thể kháng cMET được thể hiện. Vùng hằng định của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng được phân lập của chuột nhắt được ký hiệu là P3D12 được thay bằng vùng hằng định kháng thể của IgG1 của người (P3D12(hIgG1)), hoặc IgG2 của người (P3D12(hIgG2)) như đã nêu trên trực x. Mỗi kháng thể được thử nghiệm ở liều 0,00064 ug/ml, 0,0032 ug/ml, 0,016 ug/ml, 0,08 ug/ml, 0,4 ug/ml, 2 ug/ml, 10 ug/ml và 50 ug/ml như đã nêu trên trực x. "Đối chứng" để chỉ đối chứng âm không được xử lý. HGF(EC90) là đối chứng dương và để chỉ tế bào được xử lý bằng yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF), phối tử tự nhiên của thụ thể cMet. Dữ liệu này để chỉ rằng isotyp IgG2 của người không có hoạt tính chủ vận phát hiện được.

Fig.11 thể hiện kết quả của thử nghiệm phân hủy MET. Mức độ phân hủy là thước đo sự nhập nội bào của thụ thể cMET khi liên kết với kháng thể. Kháng thể thể khả kháng cMet được thử nghiệm về khả năng của chúng gây phân hủy cMET trên các dòng tế bào ung thư của người như được xác định bằng phương pháp định lượng protein cMet quy mô vừa (MSD). Giá trị tương đối của mức độ phân hủy Met được thể hiện trên trực y dưới dạng % so với đối chứng. Giá trị thấp hơn đối chứng 100% để chỉ sự nhập nội bào và sự phân hủy của cMet. Các kháng thể thể khả được tạo ra bằng cách thay thế vùng hằng định của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng được phân lập của chuột nhắt được ký hiệu là P3D12 (P3D12(chuột nhắt)) bằng vùng hằng định kháng thể của IgG1 của người (P3D12(hIgG1)), hoặc IgG2 của người (P3D12(hIgG2)) như đã nêu trên trực x. Mỗi kháng thể được thử nghiệm ở liều 0,00064 ug/ml, 0,0032 ug/ml, 0,016 ug/ml, 0,08 ug/ml, 0,4 ug/ml, 2 ug/ml, 10 ug/ml và 50 ug/ml như đã nêu trên trực x. Các kháng thể cMet thể khả P3D12 có hoạt tính nhập nội bào/phân hủy giống như kháng thể gốc P3D12 của chuột nhắt.

Fig.12 thể hiện sơ đồ quá trình thử nghiệm và chọn chất liên kết đơn dòng kháng cMET dẫn đầu.

Fig.13 thể hiện việc đóng thẳng hàng năm vùng biến đổi chuỗi nhẹ nhân hóa của biến thể nhân hóa của dòng P3D12 của chuột nhắt kháng cMET, tên và SEQ ID NO. của

chúng được nêu ở phía bên trái của mỗi trình tự. Năm phương pháp độc lập được sử dụng để nhân hóa mAb kháng cMET của chuột nhắt. Hai trong số các phương pháp này cho kết quả giống nhau, do đó có 4 chuỗi nhẹ khác nhau được thể hiện.

Fig.14 thể hiện việc đóng thẳng hàng năm vùng biến đổi chuỗi nặng nhân hóa của biến thể nhân hóa của dòng P3D12 của chuột nhắt, tên và SEQ ID NO. của chúng được nêu ở phía bên trái của mỗi trình tự. Năm phương pháp độc lập được sử dụng để nhân hóa mAb của chuột nhắt kháng cMET. Hai trong số các phương pháp này cho kết quả giống nhau, do đó có 4 chuỗi nhẹ khác nhau (xem Fig.13) và 4 chuỗi nặng khác nhau có thể tạo ra tổ hợp của 16 chất liên kết khác nhau.

Fig.15 thể hiện kết quả của mô hình chuột nhắt ghép khác loài in vivo để thử nghiệm hiệu quả của thể liên hợp kháng thể được chất kháng cMET (ADC) nhân hóa đã nêu ở liều 2,5 mg/kg (2,5 mpk), hoặc ở liều 5 mg/kg (5 mpk) như được cho thấy bằng cách sử dụng mô hình khối u MKN45 (mô hình cMet+ bệnh ung thư dạ dày). Chuột được điều trị một lần bằng các ADC đã nêu ở liều 2,5 hoặc 5,0 mg/kg. Hiệu quả của mỗi chất liên kết kháng cMET được so sánh với PBS hoặc kháng thể đơn dòng không hướng đích Rituximab (Retux), đây là kháng thể đơn dòng kháng ung thư hướng đích CD20, chất này chủ yếu được phát hiện trên bề mặt của tế bào B của hệ miễn dịch. Thể tích khối u (trục y) được đo ở các thời điểm khác nhau (trục x) sau khi sử dụng liều. Tác dụng ức chế sự phát triển của khối u cho thấy hiệu quả dương tính. Chất liên kết kháng cMET được liên hợp với monomethyl auristatin F (MMAF).

Fig.16 thể hiện sự liên kết của chất liên kết đơn dòng kháng cMET là hD12 và MET IgG2 với cMET-Fc và protein dung hợp tái tổ hợp của thể đột biến cMET (E168D) Fc. Đột biến E168D là đột biến soma được tìm thấy trong bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ (small cell lung cancer: SCLC). Đột biến này nằm ở vùng Sema và dẫn đến sự hoạt hóa cấu trúc của thụ thể cMET. Mức độ xuất hiện của đột biến soma của cMet là rất thấp. E168D xuất hiện ở 0,8% đến 3% bệnh nhân SCLC. Thử nghiệm gắn ELISA được thực hiện với cMET của người hoặc vùng ngoại bào E168D cMET được dung hợp với đoạn FcIgG1 của người. Protein cMET được phủ trên đĩa qua đêm và các mẫu được chuẩn độ và phát hiện bằng IgG của dê kháng người (H+L)-HRP. EC50 được xác định bằng cách sử dụng phương pháp làm khớp đáp ứng liều dạng xích ma.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến chất liên kết đơn dòng liên kết với cMET, hoặc một phần của nó, cũng như dược phẩm và việc sử dụng chúng. Sản phẩm dịch mã tiền gen gây ung thư MET bao gồm yếu tố chuyển đổi trung mô biểu mô (mesenchymal epithelial transition factor: MET). MET được sử dụng ở đây đồng nghĩa với thuật ngữ "cMET". cMET còn được gọi là thụ thể yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGFR). cMET của người (ví dụ, SEQ ID NO:109) bao gồm trình tự polypeptit chưa trưởng thành gồm 1390 axit amin và bao gồm trình tự đơn đầu N từ axit amin 1 đến 24, vùng ngoại bào của cMET của người từ axit amin 24 đến 932, vùng xuyên màng từ axit amin 933 đến 955 và vùng chất tế bào ở các axit amin khoảng từ 956 đến 1390, được đánh số từ đầu N đến đầu C. Phương pháp xác định trình tự dẫn đầu, vùng ngoại bào, vùng xuyên màng, và vùng chất tế bào của thụ thể cMET là đã biết và phương pháp thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng để xác định các vùng này trong trình tự polypeptit cMET thu được từ loại động vật có vú thích hợp. Polypeptit cMET của người có thể chứa một số biến thể đã biết (ví dụ, xem URL:<http://www.uniprot.org/uniprot/P08581>, như được truy cập ngày 5 tháng 5 năm 2016, các biến thể cMET và các trình tự khác được bộc lộ trong đó được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về biến thể có trong tự nhiên của cMET của người bao gồm sự thế đoạn axit amin ở vị trí 143, 150, 156, 168, 238, 316, 320, 375, 385, 773, 970, 991, và/hoặc 992 của cMET của người (SEQ ID NO: 109). Theo một số phương án, cMET hoặc vùng ngoại bào của cMET bao gồm sự thế E thành D ở vị trí 168 của cMET của người, được gọi ở đây là E168D. Theo một số phương án, cMET hoặc vùng ngoại bào của cMET bao gồm sự thế N thành S ở vị trí 375 của cMET của người, được gọi ở đây là N375S.

Theo một số phương án, cMET là cMET của động vật có vú. Theo một số phương án, cMET là cMET của động vật linh trưởng. Theo một số phương án, cMET là cMET của người. Theo một số phương án, cMET là cMET của khỉ. Theo một số phương án, cMET là cMET của động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột và/hoặc chuột nhắt). Theo một số phương án, cMET là cMET của động vật thuộc giống chó (ví dụ, cMET của chó). Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về cMET của động vật có vú được nêu trong ví dụ 5 và/hoặc trong danh mục trình tự của đơn này. Theo một số phương án nhất định, vùng ngoại bào của cMET bao gồm phần đầu N của polypeptit cMET thường được biểu hiện trên bề mặt tế bào của tế bào động vật có vú nguyên vẹn. Vùng ngoại bào của cMET có

thể chứa hai hoặc nhiều chuỗi polypeptit có nguồn gốc từ sản phẩm dịch mã MET. Theo một số phương án nhất định, vùng ngoại bào của cMET có thể được biểu hiện ở dạng hòa tan và/hoặc không liên kết với màng không có vùng bào chất và/hoặc vùng xuyên màng. Theo một số phương án nhất định, vùng ngoại bào của cMET được biểu hiện, phân lập và/hoặc tinh chế dưới dạng protein dung hợp. Ví dụ, vùng ngoại bào của cMET của động vật có vú có thể được thiết kế và biểu hiện dưới dạng protein dung hợp chứa đoạn Fc của globulin miễn dịch (ví dụ, cMET-Fc). Theo một số phương án nhất định, cMET và/hoặc vùng ngoại bào của cMET chứa một hoặc nhiều cải biến thêm, xóa hoặc thế đoạn axit amin. Polypeptit cMET có thể có mức độ tương đồng ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90% hoặc ít nhất 95% với polypeptit cMET được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án nhất định, polypeptit cMET bao gồm một phần của protein cMET (ví dụ, trình tự con của protein này). Theo một số phương án, một phần của cMET bao gồm vùng ngoại bào của cMET, hoặc một phần của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm (ví dụ, dược phẩm) chứa một hoặc nhiều chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET hoặc một phần của nó. Theo một số phương án, chất liên kết nêu ở đây được sử dụng để điều trị, phòng ngừa và/hoặc chất đoán rối loạn u và/hoặc bệnh ung thư ở đối tượng.

Thuật ngữ "đối tượng" để chỉ động vật có vú. Động vật có vú thích hợp bất kỳ có thể được điều trị bằng phương pháp hoặc chế phẩm được mô tả ở đây. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về động vật có vú bao gồm người, động vật linh trưởng không phải người (ví dụ, khỉ không đuôi, vượn, hắc tinh tinh, đười ươi, khỉ, khỉ Macaque, và động vật tương tự), động vật nuôi trong nhà (ví dụ, chó và mèo), động vật nuôi trong trang trại (ví dụ, ngựa, bò, dê, cừu, lợn) và động vật thử nghiệm (ví dụ, chuột nhắt, chuột, thỏ, chuột lang). Theo một số phương án, động vật có vú là người. Động vật có vú có thể ở tuổi bất kỳ hoặc ở giai đoạn phát triển bất kỳ (ví dụ, người lớn, thanh thiếu niên, trẻ em, trẻ sơ sinh, hoặc bào thai động vật có vú). Động vật có vú có thể là giống đực hoặc giống cái. Động vật có vú có thể là động vật giống cái đang mang thai.

Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị hoặc cần sử dụng chế phẩm được mô tả ở đây. Theo một số phương án nhất định, đối tượng bị hoặc nghi ngờ bị rối loạn u hoặc bệnh ung thư. Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị hoặc cần sử dụng chế phẩm được mô tả ở đây bị hoặc nghi ngờ bị rối loạn u hoặc bệnh ung thư. Theo một số

phương án nhất định, chất liên kết hoặc chế phẩm được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị cho đối tượng bị hoặc nghi ngờ bị rối loạn u hoặc bệnh ung thư.

Theo một số phương án nhất định, chất liên kết chứa hoặc bao gồm một hoặc nhiều polypeptit hoặc một hoặc nhiều protein liên kết đặc hiệu với ít nhất một kháng nguyên (ví dụ, cMET hoặc một phần của nó). Chất liên kết thường chứa ít nhất một phần liên kết kháng nguyên (tức là phần liên kết). Phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết là phần liên kết đặc hiệu với kháng nguyên. Theo một số phương án nhất định, phần liên kết của chất liên kết chứa hoặc bao gồm một polypeptit (ví dụ, kháng thể chuỗi đơn). Theo một số phương án, phần liên kết của chất liên kết chứa hoặc bao gồm hai polypeptit. Theo một số phương án, phần liên kết của chất liên kết chứa hoặc bao gồm 2, 3, 4 hoặc nhiều polypeptit. Theo một số phương án, chất liên kết chứa một hoặc nhiều phần cấu trúc (ví dụ, khung cấu trúc, polypeptit cấu trúc, vùng hằng định và/hoặc vùng biến định). Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết của nó được gắn với nền (ví dụ, polyme, chất vô cơ, silicon, hạt, và chất tương tự).

Chất liên kết có thể chứa một phần liên kết kháng nguyên hoặc nhiều phần liên kết kháng nguyên. Ví dụ, chất liên kết chứa một phần liên kết đôi khi được gọi là chất liên kết hoá trị một. Chất liên kết chứa hai phần liên kết đôi khi được gọi là chất liên kết hoá trị hai. Theo một số phương án, chất liên kết bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 hoặc nhiều phần liên kết. Theo một số phương án nhất định, tất cả các phần liên kết của chất liên kết đa hoá trị liên kết với cùng một kháng nguyên. Theo một số phương án nhất định, tất cả các phần liên kết của chất liên kết đa hoá trị chứa một hoặc nhiều trình tự polypeptit có mức độ giống nhau ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 99% hoặc 100%.

Theo một số phương án nhất định, hai hoặc nhiều phần liên kết của chất liên kết sẽ liên kết với các kháng nguyên khác nhau. Đôi khi các chất liên kết này được gọi là chất liên kết hai giá hoặc đa giá (ví dụ, kháng thể). Do đó, theo một số phương án nhất định, chất liên kết bao gồm phần liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, và phần liên kết với kháng nguyên thứ hai liên kết đặc hiệu với kháng nguyên khác (ví dụ, polypeptit không là cMET, hoặc một phần của nó). Theo một số phương án, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET được liên kết cộng hoá trị hoặc liên kết không cộng hoá trị với chất liên kết khác không liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết liên kết

đặc hiệu với cMET bao gồm chất liên kết thứ hai liên kết đặc hiệu với kháng nguyên khác.

Theo một số phương án, chất liên kết bao gồm kháng thể, hoặc một phần của nó (ví dụ, phần liên kết của nó). Theo một số phương án nhất định, chất liên kết chứa hoặc bao gồm kháng thể thích hợp, đoạn kháng thể và/hoặc phần liên kết kháng nguyên của kháng thể (ví dụ, đoạn liên kết, tức là phần liên kết của nó). Theo một số phương án, chất liên kết là kháng thể (ví dụ, kháng thể đơn dòng và/hoặc kháng thể tái tổ hợp). Chất liên kết hoặc kháng thể có thể được tạo ra, sản xuất hoặc điều chế bằng phương pháp thích hợp. Theo một số phương án, chất liên kết là kháng thể đơn dòng. Theo một số phương án, chất liên kết là kháng thể đơn dòng thu được từ loài thích hợp. Một số ví dụ nhất định không làm giới hạn sáng chế về chất liên kết bao gồm kháng thể đơn dòng, kháng thể thể khảm, đoạn liên kết kháng thể (ví dụ, phần liên kết kháng nguyên của kháng thể), kháng thể ghép CDR, kháng thể nhân hoá, kháng thể của người, hoặc các phần của nó. Kháng thể của người có thể thu được bằng phương pháp thích hợp bất kỳ. Ví dụ, kháng thể của người có thể thu được từ các động vật chuyển nhiễm sắc thể được thiết kế để tạo ra kháng thể đầy đủ của người. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết không là chất liên kết đa dòng, không là kháng thể đa dòng và thuật ngữ "chất liên kết" không để chỉ kháng thể đa dòng.

Theo một số phương án, chất liên kết có nguồn gốc, được tạo ra, thu được, được phân lập, và/hoặc tinh chế từ loài thích hợp. Theo một số phương án, chất liên kết có nguồn gốc, được tạo ra, thu được, được phân lập, và/hoặc tinh chế từ thỏ, dê, ngựa, bò, chuột, chuột nhắt, cá, chim, hoặc lạc đà không bướu chẳng hạn. Theo một số phương án, chất liên kết có nguồn gốc, được tạo ra, thu được, được phân lập, và/hoặc tinh chế từ chim (ví dụ, gà, hoặc trứng chim). Theo một số phương án, chất liên kết có nguồn gốc, được tạo ra, thu được, được phân lập, và/hoặc tinh chế từ thực vật (ví dụ, chất liên kết tái tổ hợp được tạo bởi thực vật biến đổi gen). Theo một số phương án, chất liên kết có nguồn gốc, được tạo ra, thu được, được phân lập, và/hoặc tinh chế từ động vật thích hợp. Theo một số phương án nhất định, động vật thích hợp là động vật biến đổi gen (ví dụ, động vật có vú chuyển nhiễm sắc thể hoặc chuyển gen) được thiết kế để tạo ra kháng thể chứa chuỗi nặng của người và/hoặc chuỗi nhẹ của người hoặc các phần của nó. Theo một số phương án, chất liên kết được tạo ra, thu được, được phân lập, hoặc tinh chế từ tế bào không nhân hoặc có nhân điển hình (ví dụ, chất liên kết tái tổ hợp được tạo bởi tế bào

được thiết kế di truyền). Theo một số phương án, chất liên kết được tạo ra, thu được, được phân lập, hoặc tinh chế từ virus (ví dụ, chất liên kết tái tổ hợp tạo bởi virus được thiết kế di truyền). Chất liên kết có thể được biểu hiện, phân lập từ và/hoặc tinh chế từ hệ biểu hiện thích hợp, ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chúng bao gồm vi khuẩn thích hợp, thể thực khuẩn, côn trùng, virus, hệ biểu hiện thực vật hoặc động vật có vú. Ví dụ, axit nucleic mã hoá chất liên kết có thể được đưa vào dòng tế bào động vật có vú thích hợp để biểu hiện và tiết chất liên kết vào môi trường nuôi cấy tế bào.

Theo một số phương án nhất định, chất liên kết không được tìm thấy trong tự nhiên và không có trong tự nhiên. Ví dụ, theo một số phương án nhất định, chất liên kết được tạo ra theo cách nhân tạo ở động vật bằng cách sử dụng hỗn hợp nhũ hoá chứa kháng nguyên lạ tái tổ hợp, chất phụ trợ, và thường là dầu khoáng và/hoặc chất tẩy rửa, bằng cách đó gây ra phản ứng miễn dịch nhân tạo đối với kháng nguyên lạ tái tổ hợp này (ví dụ, cMET, cMET-Fc).

Theo một số phương án nhất định, kháng thể đơn dòng hoặc chất liên kết đơn dòng là tập hợp gần như đồng nhất của các chất liên kết, hoặc đoạn liên kết của chúng, trong đó mỗi chất liên kết riêng rẽ trong tập hợp này là gần giống nhau và/hoặc liên kết với cùng một epitop, trừ các biến thể có thể xuất hiện trong quá trình tạo ra chất liên kết đơn dòng. Theo một số phương án, các biến thể này thường không có mặt hoặc có thể có mặt với lượng nhỏ. Khác với các chế phẩm kháng thể đa dòng thường bao gồm tập hợp của các kháng thể khác nhau nhằm vào các quyết định (epitop) khác nhau, mỗi chất liên kết của tập hợp các chất liên kết đơn dòng thường liên kết với một quyết định của kháng nguyên. Chất liên kết đơn dòng thường không có các globulin miễn dịch khác. Một hoặc nhiều chất liên kết đơn dòng khác nhau có thể được bổ sung có chủ đích vào chế phẩm để tạo thành hỗn hợp.

Từ bỏ nghĩa "đơn dòng" không được hiểu là cần tạo ra chất liên kết bằng phương pháp cụ thể bất kỳ. Chất liên kết đơn dòng có thể được tạo ra bằng phương pháp thích hợp bất kỳ. Ví dụ, theo một số phương án nhất định, kháng thể đơn dòng được tạo ra bằng phương pháp tế bào lai (ví dụ, như được mô tả trong tài liệu: Kohler et al, Nature, 256:495 (1975)), hoặc phương pháp biến thể của nó. Theo một số phương án, chất liên kết đơn dòng được tạo ra bằng phương pháp ADN tái tổ hợp. Ví dụ, chất liên kết đơn dòng có thể được tạo ra bằng cách sàng lọc thư viện tái tổ hợp bằng cách sử dụng hệ biểu hiện thích hợp (ví dụ, hệ biểu hiện trên thể thực khuẩn). Theo một số phương án, chất

liên kết đơn dòng được phân lập từ thư viện thể thực khuẩn của các chất liên kết, ví dụ bằng cách sử dụng kỹ thuật được mô tả trong tài liệu: Clackson et al, Nature, 352:624-628 (1991) và/hoặc Marks et al, J. Mol Biol, 222:581-597 (1991), hoặc phương pháp biến thể của nó.

Theo một số phương án nhất định, chất liên kết chứa một hoặc nhiều phần cấu trúc hoặc phần mạch chính, đôi khi được gọi là phần khung. Chất liên kết có thể chứa phần khung, ví dụ không làm giới hạn sáng chế về nó bao gồm phần khung thu được từ kháng thể, vùng Z của protein A, tinh thể gama B, ubiquitin, xystatin, Sac7d, cấu trúc cuộn xoắn ba, lipocalin, motif lặp ankyrin, vùng SH3 của Fyn, vùng Kunitz của chất ức chế proteaza thích hợp, vùng fibronectin, polyme của axit nucleic, và phần khung tương tự, các phần của nó hoặc tổ hợp của nó. Theo một số phương án, chất liên kết không chứa phần khung. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết chứa một hoặc nhiều phần cấu trúc của kháng thể của động vật có vú.

Theo một số phương án nhất định, chất liên kết chứa một hoặc nhiều vùng hằng định (ví dụ, vùng hằng định thu được từ kháng thể, ví dụ, kháng thể của động vật có vú). Theo một số phương án nhất định, chất liên kết chứa vùng hằng định của chuỗi nhẹ của kháng thể và/hoặc vùng hằng định của chuỗi nặng của kháng thể. Trong kháng thể của động vật có vú có ít nhất hai loại chuỗi nhẹ globulin miễn dịch được gọi là lamda (λ) và kapa (κ). Chất liên kết có thể chứa vùng hằng định thích hợp bất kỳ của kháng thể, hoặc một hoặc nhiều phần của nó. Theo một số phương án, chất liên kết chứa vùng hằng định chuỗi nhẹ lamda hoặc một phần của nó. Theo một số phương án, chất liên kết chứa vùng hằng định chuỗi nhẹ kapa hoặc một phần của nó. Theo một số phương án, chất liên kết bao gồm polypeptit có mức độ giống ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95% hoặc ít nhất 99% với trình tự polypeptit của vùng hằng định, hoặc một phần của nó, của chuỗi nhẹ của kháng thể của động vật có vú. Theo một số phương án, chất liên kết bao gồm polypeptit có mức độ giống ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95% hoặc ít nhất 99% với trình tự polypeptit của vùng hằng định của chuỗi nhẹ của kháng thể người. Theo một số phương án, chất liên kết không chứa vùng hằng định chuỗi nhẹ.

Theo một số phương án nhất định, chất liên kết chứa vùng hằng định của chuỗi nặng của kháng thể. Ở động vật có vú, kháng thể có thể có ít nhất năm loại/nhóm chuỗi nặng Ig được ký hiệu là IgA, IgD, IgE, IgG, và IgM, chúng được xác định bởi sự có mặt

của vùng hằng định chuỗi nặng khác nhau, hoặc một phần của nó (ví dụ, vùng CH1, CL, CH2, CH3). Chất liên kết có thể chứa vùng hằng định chuỗi nặng thích hợp bất kỳ, hoặc một phần của nó. Theo một số phương án, chất liên kết chứa vùng hằng định chuỗi nặng của IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4, hoặc một hoặc nhiều phần của nó. Theo một số phương án, chất liên kết chứa một hoặc nhiều vùng hằng định chuỗi nặng của isotyp IgM, IgD, IgA, hoặc IgE, hoặc một phần của nó. Theo một số phương án, chất liên kết bao gồm polypeptit có mức độ giống ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự polypeptit của vùng hằng định, hoặc một phần của nó, của chuỗi nặng của kháng thể của động vật có vú. Theo một số phương án, chất liên kết bao gồm polypeptit có mức độ giống ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 99% hoặc giống 100% với trình tự polypeptit của vùng hằng định của chuỗi nặng của kháng thể người. Theo một số phương án, chất liên kết chứa một hoặc nhiều sự thêm, xoá và/hoặc cải biến đối với vùng hằng định. Đôi khi chất liên kết được cải biến để làm thay đổi nhóm kháng thể, hoặc isotyp của chất liên kết. Theo một số phương án, chất liên kết chứa một hoặc nhiều sự thêm, xoá và/hoặc cải biến (một hoặc nhiều sự thêm, loại bỏ hoặc thế axit amin) để làm thay đổi một hoặc nhiều chức năng của chất liên kết, ví dụ để huỷ bỏ, làm tăng hoặc giảm thời gian bán huỷ trong huyết thanh, sự liên kết với thụ thể Fc, sự liên kết với bổ thể (ví dụ, sự liên kết với C1q), glycosyl hoá, sialyl hoá, độc tính tế bào, mức độ thực bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cell-mediated phagocytosis: ADCP), tính độc tế bào trung gian bởi tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody dependent cellular cytotoxicity: ADCC), và chức năng tương tự. Theo một số phương án, chất liên kết không chứa một hoặc nhiều phần của vùng hằng định chuỗi nặng hoặc vùng hằng định chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, chất liên kết không chứa vùng hằng định chuỗi nặng.

Theo một số phương án, chất liên kết chứa hoặc bao gồm một hoặc nhiều vùng biến đổi của kháng thể, hoặc một phần của nó. Theo một số phương án, chất liên kết chứa một hoặc nhiều vùng biến đổi chuỗi nhẹ, hoặc một phần của nó. Theo một số phương án, chất liên kết chứa một hoặc nhiều vùng biến đổi chuỗi nặng, hoặc một phần của nó. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết chứa ít nhất một vùng biến đổi chuỗi nhẹ và ít nhất một vùng biến đổi chuỗi nặng. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng có thể nằm trên polypeptit giống nhau hoặc khác nhau. Theo một số phương án nhất định, phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết bao gồm một hoặc nhiều vùng biến đổi

chuỗi nặng. Theo một số phương án nhất định, phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết bao gồm một hoặc nhiều vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Theo một số phương án nhất định, phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết bao gồm một hoặc nhiều vùng biến đổi chuỗi nhẹ và một hoặc nhiều vùng biến đổi chuỗi nặng.

Theo một số phương án, chất liên kết chứa hoặc bao gồm đoạn Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, Fv (scFv) chuỗi đơn, kháng thể dime (Dab), kháng thể tổng hợp, chất tương tự và/hoặc tổ hợp hoặc một phần của nó. Theo một số phương án, chất liên kết là đoạn Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, Fv (scFv) chuỗi đơn, kháng thể dime (Dab), kháng thể tổng hợp, chất tương tự và/hoặc tổ hợp, hoặc một phần của nó (ví dụ, xem các patent Mỹ số 6,099,842 và 5,990,296). Theo một số phương án, chất liên kết bao gồm polypeptit chuỗi đơn chứa một hoặc nhiều phần liên kết kháng nguyên. Ví dụ, chất liên kết chuỗi đơn có thể được tạo ra bằng cách nối vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó với vùng biến đổi chuỗi nhẹ, hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, bằng nhóm liên kết (ví dụ, axit amin, nhóm liên kết polypeptit) bằng cách sử dụng phương pháp sinh học phân tử tái tổ hợp. Chất liên kết chuỗi đơn này thường có tính đặc hiệu và ái lực đối với kháng nguyên tương tự với chất liên kết đơn dòng hai chuỗi gốc. Chất liên kết thường chứa các vùng được thiết kế như các phần nhân hoá hoặc ghép CDR. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết là globulin miễn dịch hai chuỗi nguyên vẹn, và theo các phương án khác, chất liên kết là monome Fab hoặc dime Fab.

Axit nucleic hoặc các phần của nó mã hoá polypeptit của chất liên kết có thể được tạo dòng, tạo dòng phụ, sắp xếp lại hoặc cải biến để biểu hiện tái tổ hợp bằng quy trình tạo dòng thích hợp và sau đó biểu hiện bằng cách sử dụng hệ biểu hiện thích hợp bằng phương pháp mà người có hiểu biết trong lĩnh vực này đã biết (ví dụ, xem tài liệu: Maniatis *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1982; *Antibody Engineering: Methods and Protocols*, Vol. 248 of *Methods in molecular biology*, edited by Benny K. C. Lo, Springer Science & Business Media, 2004; *Antibody Engineering*, Vol. 1, Roland E. Kontermann, Stefan Duebel, Edition 2, Publisher Springer Science & Business Media, 2010; *Antibody Phage Display: Methods and Protocols*, Biomed Protocols, Vol. 178 of *Methods in molecular biology*, Editors Philippa M. O'Brien, Robert Aitken, Springer Science & Business Media, 2004).

Ở động vật có vú, mỗi vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đóng góp ba vùng CDR thường được gọi là CDR1, CDR2 và CDR3, chúng

được ngăn cách và/hoặc chặn đầu bởi vùng khung (ví dụ, FR1, FR2, FR3 và FR4). Thuật ngữ "CDR" như được sử dụng ở đây để chỉ trình tự axit amin của polypeptit được xác định là vùng quyết định tính bổ trợ. Theo một số phương án nhất định, việc mô tả xác định trình tự polypeptit CDR và việc xác định các gốc chứa vị trí liên kết của chất liên kết được thực hiện bằng cách tìm cấu trúc của chất liên kết và/hoặc tìm cấu trúc của phức chất chất liên kết-kháng nguyên. Theo một số phương án nhất định, điều này có thể được thực hiện bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, như phương pháp tinh thể học tia X và/hoặc lập mô hình bằng máy tính. Theo một số phương án nhất định, các phương pháp phân tích khác nhau có thể được sử dụng để xác định hoặc xác định gần đúng trình tự CDR của chất liên kết hoặc kháng thể. Ví dụ, trình tự axit amin và/hoặc vị trí của các vùng CDR trong trình tự polypeptit của chất liên kết, kháng thể, phần liên kết của nó hoặc vùng biến đổi của nó, có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp, ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chúng bao gồm hệ thống Kabat (ví dụ, xem tài liệu: Kabat, E. A., *et al.*, 1991; Sequences of Protein of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication No. 91-3242, cũng như Johnson, G. and Wu, T. T. 2000, Nucleic Acids Research), và/hoặc phương pháp đánh số Chothia (ví dụ, Chothia & Lesk, (1987) J. Mol. Biol, 196:901-917; Chothia *et al.*, Nature, (1989) 342:878-883; và Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273,927-948). Theo một số phương án, trình tự axit amin và/hoặc vị trí của các vùng CDR của kháng thể có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp AbM và/hoặc phương pháp tiếp xúc. Phương pháp "AbM" sử dụng bộ chương trình máy tính tích hợp được tạo ra bởi Oxford Molecular Group để lập mô hình cấu trúc kháng thể (ví dụ, xem tài liệu: Martin *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 86:9268-9272 (1989); "AbMTM, A Computer Program for Modeling Variable Regions of Antibodies," Oxford, UK; Oxford Molecular, Ltd.). Phương pháp AbM lập mô hình cấu trúc bậc ba của kháng thể từ trình tự bậc nhất bằng cách sử dụng sự kết hợp các cơ sở dữ liệu kiến thức và phương pháp nêu trên, như các phương pháp được mô tả trong tài liệu: Samudrala *et al.*, "Ab Initio Protein Structure Prediction Using a Combined Hierarchical Approach," PROTEINS, Structure, Function and Genetics Suppl, 3:194-198 (1999). Theo một số phương án nhất định, phương pháp tiếp xúc dựa trên việc phân tích các cấu trúc tinh thể phức hợp có sẵn (ví dụ, xem tài liệu: MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol, 5:732-45 (1996)).

Theo một số phương án, chất liên kết và/hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa ít nhất 2, ít nhất 3, ít nhất 4, ít nhất 5 hoặc ít nhất 6 vùng CDR. Theo một số phương án, chất liên kết bao gồm 3 đến 60 vùng CDR (ví dụ, đối với chất liên kết có nhiều phần liên kết kháng nguyên). Theo một số phương án, chất liên kết bao gồm 3 đến 12 vùng CDR. Theo một số phương án, phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết bao gồm 1 đến 6 trình tự polypeptit vùng CDR.

Theo một số phương án nhất định, chất liên kết và/hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết bao gồm một, hai hoặc ba vùng CDR của vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ của chất liên kết chứa một hoặc nhiều vùng CDR (ví dụ, một, hai, ba, hoặc nhiều vùng CDR). Trình tự axit amin thể hiện vùng CDR trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể hoặc chất liên kết được gọi là CDR-L1, CDR-L2, và CDR-L3, chúng được đánh số theo cách liên tục (tức là L1, L2 và L3) theo chiều từ đầu amino (đầu N) đến đầu carboxy (đầu C) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Ví dụ, trong polypeptit thể hiện vùng biến đổi chuỗi nhẹ của chất liên kết, CDR-L1, nếu có mặt, là vùng CDR chuỗi nhẹ ở đầu tận cùng N; CDR-L3, nếu có mặt, là vùng CDR chuỗi nhẹ ở đầu tận cùng C; và CDR-L2, nếu có mặt, sẽ (i) nằm giữa CDR-L1 và CDR-L3, (ii) nằm trên phía đầu N của CDR-L3 hoặc (iii) nằm trên phía đầu C của CDR-L1, của vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết của chất liên kết. Các thuật ngữ "CDR-L1", "CDR-L2" và "CDR-L3" một phần để chỉ trình tự axit amin của polypeptit được xác định là, hoặc được bộc lộ ở đây là, vùng quyết định tính bổ trợ của chất liên kết (ví dụ, CDR của vùng biến đổi chuỗi nhẹ). Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về trình tự axit amin của CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3 lần lượt được nêu trong các bảng 1 đến 3. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết được mô tả ở đây có thể chứa tổ hợp bất kỳ của CDR-L1, CDR-L2, và CDR-L3 được bộc lộ ở đây, trong đó chất liên kết vẫn liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó. Theo một số phương án nhất định, vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết được mô tả ở đây bao gồm một vùng CDR chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-L3 được chọn từ bảng 3. Theo một số phương án nhất định, vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết được mô tả ở đây chứa trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-L3 được chọn từ bảng 3, và trình tự polypeptit CDR-L2 và/hoặc CDR-L1 thích hợp bất kỳ khác, trong đó chất liên kết vẫn liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó. Theo một số phương án nhất định,

các vùng CDR chuỗi nhẹ của vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa CDR-L3 và CDR-L2, trong đó CDR-L3 chứa trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-L3 được chọn từ bảng 3 và CDR-L2 chứa trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-L2 được chọn từ bảng 2. Theo một số phương án nhất định, vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết được mô tả ở đây chứa trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-L3 được chọn từ bảng 3 và trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-L2 được chọn từ bảng 2, và trình tự polypeptit CDR-L1 thích hợp bất kỳ khác, trong đó chất liên kết vẫn liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó. Theo một số phương án nhất định, vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết được mô tả ở đây chứa ba vùng CDR chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-L3 được chọn từ bảng 3, trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-L2 được chọn từ bảng 2 và trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-L1 được chọn từ bảng 1. Theo một số phương án nhất định, vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết được mô tả ở đây chứa trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-L3 được chọn từ bảng 3, trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-L2 được chọn từ bảng 2 và trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-L1 được chọn từ bảng 1, trong đó chất liên kết vẫn liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó.

Theo một số phương án, chất liên kết chứa một hoặc nhiều vùng CDR chuỗi nhẹ giống ít nhất 70%, 75%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc ít nhất 99% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự CDR nêu trong các bảng 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa vùng CDR-L1 giống ít nhất 70%, 75%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc ít nhất 99% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự thể hiện trong bảng 1. Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa vùng CDR-L1 của trình tự bất kỳ trong số các trình tự thể hiện trong bảng 1.

Trình tự CDR-L1

Bảng 1

ID	Dòng	Trình tự axit amin
SEQ ID NO:1	F5_P5_B9_L	RSSQTIVHGTGNTYLE
SEQ ID NO:2	F5_P5_B9_L	QTIVHGTGNTY
SEQ ID NO:3	F6A_P8_E2_L	KASENVGTYVS
SEQ ID NO:4	F6A_P8_E2_L	ENVGTY
SEQ ID NO:5	F6AP12F12_L	RSSQSLLYSINQKNYLA
SEQ ID NO:6	F6AP12F12_L	QSLLYSINQKNY
SEQ ID NO:7	F6B_P1_H5_L	RASENIYNTLA
SEQ ID NO:8	F6B_P1_H5_L	ENIYNT
SEQ ID NO:9	F6B1_P3_D12_L / F6B1_P3_E9_L	SASSSVTSNYLY
SEQ ID NO:10	F6B1_P3_D12_L / F6B1_P3_E9_L	SSVTSNY
SEQ ID NO:11	F6B_P2_D4_L / F6B1_P1_E2_L/ F6B_P3_E2_L	SASSSVSSNYLY
SEQ ID NO:12	F6B_P2_D4_L / F6B1_P1_E2_L/ F6B_P3_E2_L	SSVSSNY
SEQ ID NO:13	Liên ứng	SASSSV(S/T)SNLYLY
SEQ ID NO:14	P3D12 VL-abb/sdr	QSVTSNY
SEQ ID NO:15	P3D12 VL-abb/sdr	RASQSVTSNYLY

Tên của dòng tế bào nêu trong các bảng 1 đến 10 để chỉ số của protein dung hợp ("F"), số của đĩa ("P") và số của lỗ (A1 đến H12) của đĩa có 96 lỗ mà từ đó dòng này thu được. Do đó, dòng F6AP12F12 thu được từ protein dung hợp 6A, đĩa 12, lỗ F12 chẳng hạn. Số của protein dung hợp của mỗi dòng tương ứng với protein dung hợp nêu trên Fig. 2.

Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa CDR-L2 giống ít nhất 70%, 75%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc ít nhất 99% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự thể hiện trong bảng 2. Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa CDR-L2 có trình tự bất kỳ trong số các trình tự thể hiện trong bảng 2.

Trình tự CDR-L2

Bảng 2

ID	Dòng	Trình tự axit amin
SEQ ID NO:16	F5 P5 B9 L	KVSNRFS
SEQ ID NO:17	F5 P5 B9 L	KVS
SEQ ID NO:18	F6A P8 E2 L	GASNRYT
SEQ ID NO:19	F6A P8 E2 L	GAS
SEQ ID NO:20	F6AP12F12 L	WASTRES
SEQ ID NO:21	F6AP12F12 L	WAS
SEQ ID NO:22	F6B P1 H5 L	AATNLAD
SEQ ID NO:23	F6B P1 H5 L	AAT
SEQ ID NO:24	F6B1_P3_D12_L / F6B1_P3_E9_L / F6B_P2_D4_L / F6B1_P1_E2_L / F6B_P3_E2_L	STSNLAS
SEQ ID NO:25	F6B1_P3_D12_L / F6B1_P3_E9_L / F6B_P2_D4_L / F6B1_P1_E2_L / F6B_P3_E2_L	STS

Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa CDR-L3 giống ít nhất 70%, 75%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc ít nhất 99% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự thể hiện trong bảng 3. Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa CDR-L3 có trình tự bất kỳ trong số các trình tự thể hiện trong bảng 3.

Các trình tự CDR-L3

Bảng 3

ID	Dòng	Trình tự axit amin
SEQ ID NO:26	F5 P5 B9 L	FQGSHVPYTFGGGTKLEIKR
SEQ ID NO:27	F5 P5 B9 L	FQGSHVPYT
SEQ ID NO:28	F6A P8 E2 L	GQSYSYPLTFGAGTKLELKR
SEQ ID NO:29	F6A P8 E2 L	GQSYSYPLT
SEQ ID NO:30	F6AP12F12 L	QQYYTYPLTFGAGTKLELK
SEQ ID NO:31	F6AP12F12 L	QQYYTYPLT
SEQ ID NO:32		QHFWGTPYTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO:33		QHFWGTPYT
SEQ ID NO:34	F6B_P1_H5_L / F6B1_P3_D12_L / F6B1_P3_E9_L /	HQWSSYPPTFGSGTKLEIK

	F6B_P2_D4_L / F6B1_P1_E2_L / F6B_P3_E2_L	
SEQ ID NO:35	F6B_P1_H5_L / F6B1_P3_D12_L / F6B1_P3_E9_L / F6B_P2_D4_L / F6B1_P1_E2_L / F6B_P3_E2_L	HQWSSYPPT
SEQ ID NO:36	Liên ứng	(X ₁)Q(X ₂)(X ₃)(X ₄)YP(X ₅)T trong đó X ₁ là H, Q, hoặc G; X ₂ là W, S hoặc Y; X ₃ là S hoặc Y; X ₄ là S hoặc T; và X ₅ là P hoặc L.

Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ có mức độ giống ít nhất 70%, 75%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc ít nhất 99% với trình tự axit amin nêu trong bảng 4. Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ nêu trong bảng 4.

Trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ

Bảng 4

ID	Dòng	Trình tự axit amin
SEQ ID NO:37	F5_P5_B9_L	DVLMQTQTPSLPVS LGDQASISCRSSQTI VHGTGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DLGVYYCFQGSHVPYTFGGGTKLEIKR
SEQ ID NO:38	F6A_P8_E2_L	DIVMTQSPKSMMSVGERVTLSCKASEN VGTYVSWYQQKPDQSPKLLIYGASNRY TGVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLA DYHCGQSYSYPLTFGAGTKLELKR
SEQ ID NO:39	F6AP12F12_L	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCRSSQSL LYSINQKNYLAWYQQIPGQSPKLLIYWA STRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISR VKA EDLALYYCQQYYTYPLTFGAGTKLELKR
SEQ ID NO:40	F6B_P1_H5_L	RCDIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASE NIYNTLAWYLQKQGKSPQLLVYAATNL ADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLSQSEDF GSYYCQHFHWGTPYTFGGGTKLEIKR
SEQ ID NO:41	F6B1_P3_D12_L & F6B1_P3_E9_L	QIVLTQSPAIMASAPGEKVTLTCSASSSV TSNYLYWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLAS GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAAS YFCHQWSSYPPTFGSGTKLEIKR

SEQ ID NO:42	F6B_P2_D4_L	QIVLTQSPAIMASASPGEKVTLTCSASSSVS SNLYWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASG VPVRFSGSGSGTSSYSLTISSMEAEDAASY FCHQWSSYPPTFGSGTKLEIKR
SEQ ID NO:43	F6B1_P1_E2_L& F6B_P3_E2_L	QIVLTQSPAIMASASPGEKVTLTCSASSSVS SNLYWYHQKPGSSPKLWIYSTSNLASG VPVRFSGSGSGTSSYSLTISSMEAEDAASY FCHQWSSYPPTFGSGTKLEIKR
SEQ ID NO:44	Liên ứng	QIVLTQSPAIMASASPGEKVTLTCSASSSVS SNLYWY(H/Q)QKPGSSPKLWIYSTSNL ASGVP(A/R)FSGSGSGTSSYSLTISSMEAED AASYFCHQWSSYPPTFGSGTKLEIKR

Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ nhân hoá có mức độ giống ít nhất 70%, 75%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc ít nhất 99% với trình tự nêu trong bảng 5. Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết bao gồm trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ nhân hoá nêu trong bảng 5.

Chuỗi nhẹ nhân hoá P3D12

Bảng 5

ID	Dòng	Trình tự axit amin
SEQ ID NO:45	P3D12 VL	QIVLTQSPAIMASASPGEKVTLTCSASS SVTSNYLYWYQQKPGSSPKLWIYSTS NLASGVPARFSGSGSGTSSYSLTISSME AEDAASYFCHQWSSYPPTFGSGTKLE IKR
SEQ ID NO:46	P3D12 VL-ven	QIVLTQSPATMSASPGERVTLSCSASS SVTSNYLYWYQQKPGSSPRLWIYSTS NLASGVPARFSGSGSGTSSYTLTISR EPEDAASYFCHQWSSYPPTFGSGTKL EIKR
SEQ ID NO:47	P3D12 VL-fra	QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASS VTSNYLYWYQQKPGSSPKLLIYSTSN LASGVPARFSGSGSGTSSYTLTISSLEA EDAASYFCHQWSSYPPTFGSGTKLEI KR
SEQ ID NO:48	P3D12 VL- abb/sdr	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ SVTSNYLYWYQQKPGSSPRLIYSTS NLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISRLE PEDFASYFCHQWSSYPPTFGSGTKLEI KR
SEQ ID NO:49	P3D12 VL-cdr	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASS

		SVTSNYLYWYQQKPGSSPRLIYSTS NLASGVPARFSGSGSGTSYTLTISRLE PEDFASYFCHQWSSYPPTFGSGTKLEI KR
--	--	---

Theo một số phương án nhất định, chất liên kết và/hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết bao gồm một, hai hoặc ba vùng CDR của vùng biến đổi chuỗi nặng. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa một hoặc nhiều vùng CDR (ví dụ, một, hai, ba, hoặc nhiều vùng CDR). Trình tự axit amin thể hiện vùng CDR trong vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể hoặc chất liên kết được gọi là CDR-H1, CDR-H2, và CDR-H3, chúng được đánh số theo cách liên tục (tức là H1, H2 và H3) theo chiều từ đầu amino (đầu N) đến đầu carboxy (đầu C) của vùng biến đổi chuỗi nặng. Ví dụ, trong polypeptit thể hiện vùng biến đổi chuỗi nặng của chất liên kết, CDR-H1, nếu có mặt, là vùng CDR ở đầu tận cùng N; CDR-H3, nếu có mặt, là vùng CDR ở đầu tận cùng C; và CDR-H2, nếu có mặt, sẽ (i) nằm giữa CDR-H1 và CDR-H3, (ii) nằm trên phía đầu N của CDR-H3 hoặc (iii) nằm trên phía đầu C của CDR-H, của vùng biến đổi chuỗi nặng. Các thuật ngữ "CDR-H1", "CDR-H2" và "CDR-H3" một phần để chỉ trình tự axit amin của polypeptit được xác định là, hoặc được bộc lộ ở đây là, vùng quyết định tính bổ trợ của chất liên kết (ví dụ, CDR của vùng biến đổi chuỗi nặng của chất liên kết). Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về trình tự axit amin của CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3 được nêu lần lượt trong các bảng 6 đến 8. Vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết được mô tả ở đây có thể chứa tổ hợp bất kỳ của CDR-H1, CDR-H2, và CDR-H3 được bộc lộ ở đây, trong đó chất liên kết vẫn liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó. Theo một số phương án nhất định, vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết được mô tả ở đây chứa một vùng CDR chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-H3 được chọn từ bảng 8. Theo một số phương án nhất định, vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết được mô tả ở đây chứa trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-H3 được chọn từ bảng 8, và trình tự polypeptit CDR-H2 và/hoặc CDR-H1 thích hợp bất kỳ khác, trong đó chất liên kết vẫn liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó. Theo một số phương án nhất định, các vùng CDR chuỗi nặng của vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa CDR-H3 và CDR-H2, trong đó CDR-H3 chứa trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-H3 được

chọn từ bảng 8 và CDR-H2 chứa trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-H2 được chọn từ bảng 7. Theo một số phương án nhất định, vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết được mô tả ở đây chứa trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-H3 được chọn từ bảng 8 và trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-H2 được chọn từ bảng 7, và trình tự polypeptit CDR-H1 thích hợp bất kỳ khác, trong đó chất liên kết vẫn liên kết đặc hiệu với cMET hoặc một phần của nó. Theo một số phương án nhất định, vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết được mô tả ở đây chứa ba vùng CDR chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-H3 được chọn từ bảng 8, trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-H2 được chọn từ bảng 7 và trình tự axit amin được chọn giống ít nhất 70% với CDR-H1 nêu trong bảng 6. Theo một số phương án nhất định, vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết được mô tả ở đây chứa trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-H3 được chọn từ bảng 8, trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-H2 được chọn từ bảng 7 và trình tự axit amin giống ít nhất 70% với CDR-H1 được chọn từ bảng 6, trong đó chất liên kết vẫn liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó.

Theo một số phương án, chất liên kết chứa một hoặc nhiều vùng CDR chuỗi nặng có mức độ giống ít nhất 70%, 75%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc ít nhất 99% với vùng bất kỳ trong số các vùng CDR nêu trong bảng 6, 7 hoặc 8. Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa vùng CDR-H1 giống ít nhất 70%, 75%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc ít nhất 99% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự thể hiện trong bảng 6. Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa vùng CDR-H1 có trình tự bất kỳ trong số các trình tự thể hiện trong bảng 6.

Trình tự CDR-H1

Bảng 6

ID	Dòng	Trình tự axit amin
SEQ ID NO:50	F5 P5 B9 H	GFSLTNYGVN
SEQ ID NO:51	F5 P5 B9 H	GFSLTNYG
SEQ ID NO:52	F6A P8 E2 H	GFNINDYFMH
SEQ ID NO:53	F6A P8 E2 H	FNINDYF
SEQ ID NO:54	F6A P12 F12 H	GFTFTDYYMS

SEQ ID NO:55	F6A P12 F12 H	GFTFTDYY
SEQ ID NO:56	F6B P1 H5 H	GYTFTDYNMD
SEQ ID NO:57	F6B P1 H5 H	YTFTDYN
SEQ ID NO:58	F6B1_P3_D12_H / F6B1P3E9_H / F6_B1_P1_E2_H / F6B_P3_E2_H / F6B_P2_D4 H	GYTFTSYWMH
SEQ ID NO:59	F6B1_P3_D12_H / F6B1P3E9_H / F6_B1_P1_E2_H / F6B_P3_E2_H / F6B_P2_D4 H	YTFTSYW
SEQ ID NO:60	Liên ứng	GYTFT(D/S)Y(N/W)
SEQ ID NO:61	Liên ứng	G(Y/F)TFT(D/S)Y(N/W/Y)M(H/S)

Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa vùng CDR-H2 giống ít nhất 70%, 75%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc ít nhất 99% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự thể hiện trong bảng 7. Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa vùng CDR-H2 có trình tự bất kỳ trong số các trình tự thể hiện trong bảng 7.

Trình tự vùng CDR-H2

Bảng 7

ID	Dòng	Trình tự axit amin
SEQ ID NO:62	F5 P5 B9 H	LIWGGGDTDYNSALKS
SEQ ID NO:63	F5 P5 B9 H	IWGGGDT
SEQ ID NO:64	F6A P8 E2 H	WIDPENGNTIYDPKFQG
SEQ ID NO:65	F6A P8 E2 H	IDPENGNT
SEQ ID NO:66	F6A P12 F12 H	FIRNKANGYTTKYASVKG
SEQ ID NO:67	F6A P12 F12 H	IRNKANGYTT
SEQ ID NO:68	F6B P1 H5 H	DINPNNGGTIYNQKFKG
SEQ ID NO:69	F6B P1 H5 H	INPNNGGT
SEQ ID NO:70	F6B1_P3_D12_H / F6B1P3E9_H	YIKPSTDNTEYNQKFKD
SEQ ID NO:71	F6B1_P3_D12_H / F6B1P3E9_H	IKPSTDNT
SEQ ID NO:72	F6_B1_P1_E2_H / F6B_P3_E2_H	YINPSTDYTEYNQKFKD
SEQ ID NO:73	F6_B1_P1_E2_H / F6B_P3_E2_H	INPSTDYT
SEQ ID NO:74	F6B_P2_D4_H	YINPSTDYIEYNQKFKD

SEQ ID NO:75	F6B P2 D4 H	INPSTDYI
SEQ ID NO:76	Liên ứng	INPSTDY(I/T)
SEQ ID NO:77	Liên ứng	(Y/D)I(K/N)PSTD(N/Y)(T/I)EY(A/N)QKF(Q/K)(G/D)
SEQ ID NO:78	P3D12 VH-abb/sdr	YIKPSTDNTEYAQKFQG

Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa vùng CDR-H3 giống ít nhất 70%, 75%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc ít nhất 99% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự thể hiện trong bảng 8. Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa vùng CDR-H3 có trình tự bất kỳ trong số các trình tự thể hiện trong bảng 8.

Trình tự vùng CDR-H3

Bảng 8

ID	Dòng	Trình tự axit amin
SEQ ID NO:79	F5 P5 B9 H	CARDYYGFDY
SEQ ID NO:80	F5 P5 B9 H	DYYGFDY
SEQ ID NO:81	F6A P8 E2 H	CARGGNYLRESYYYAMDY
SEQ ID NO:82	F6A P8 E2 H	RGGNYLRESYYYAMDY
SEQ ID NO:83	F6A P12 F12 H	CSKDRGYFDY
SEQ ID NO:84	F6A P12 F12 H	DRGYFDY
SEQ ID NO:85	F6B P1 H5 H	RARGDYYGSSRYYYAMDY
SEQ ID NO:86	F6B P1 H5 H	RGDYYGSSRYYYAMDY
SEQ ID NO:87	F6B1_P3_D12_H / F6B1P3E9_H	CARSYGNYPMLDY
SEQ ID NO:88	F6B1_P3_D12_H / F6B1P3E9_H & F6_B1_P1_E2_H / F6B P3 E2 H	SYGNYPMLDY
SEQ ID NO:89	F6_B1_P1_E2_H / F6B P3 E2 H	CVRSYGNYPMLDY
SEQ ID NO:90	F6B P2 D4 H	CARSYGNFPLMDY
SEQ ID NO:91	F6B P2 D4 H	RSYGNFPLMDY
SEQ ID NO:92	Liên ứng	C(A/V)RSYGN(F/Y)PLMDY
SEQ ID NO:93	Liên ứng	RSYGN(F/Y)PLMDY

Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng có mức độ giống ít nhất 70%, 75%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc ít nhất 99% với trình tự nêu trong bảng 9. Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên

kết kháng nguyên của chất liên kết chứa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng nêu trong bảng 9.

Trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng

Bảng 9

ID	Dòng	Trình tự axit amin
SEQ ID NO:94	F5_P5_B9_H	QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGF SLTNYGVNWVRQPPGKGLEWLGLIW GGGDDTDYNSALKSRLSISKDNSKSQV FLKMETNSLQTDDTARYYCARYYG FDYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:95	F6A_P12_F12_H	EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSG FTFTDYMSWVRQPPGKALEWLGLFI RNKANGYTTKYSASVKGRFTISRDN QSILYLQMNTLRAEDSATYYCSKDRG YFDYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:96	F6A_P8E2_H	VNSEVQLQQSGAELVRPGALVKLSC KASGFNINDYFMHWVKQRPEQGLEW IGWIDPENGNTIYDPKFQGKASITADT SSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCARGG NYLRESYYYAMDYWGQGTSTVTVSS
SEQ ID NO:97	F6B_P1_H5_H	VLSEVLLQQSGPELVKPGASVKIPCK ASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWI GDINPNNGGTIYNQKFKGKATLTVDK SSSTAYMELRSLTSEDTAVYYRARGD YYGSSRYYYYAMDYWGQGTSTVTVSS
SEQ ID NO:98	F6B1_P3_D12_H	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCRAS GYTFTSYWMHWVKQRPGQGLDWIG YIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSYG NYPLMDYWGQGTSTVTVSS
SEQ ID NO:99	F6B1P3E9_H	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCRAS GYTFTSYWMHWVKQRPGQGLDWIG YIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTADKS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSYG NYPLMDYWGQGTSTVTVSS
SEQ ID NO:100	F6B1_P1_E2_H	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKAS GYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIG YINPSTDYTEYNQKFKDKATLTADKS STTAYMQLSSLTSEDSAVYYCVRSYG NYPLMDYWGQGTSTVTVSS
SEQ ID NO:101	F6B_P3_E2_H	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKAS GYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIG YINPSTDYTEYNQKFKDKATLTADKS STTAYMQLSSLTSEDSAVYYCVRSYG NYPLMDYWGQGTSTVTVSS

SEQ ID NO:102	F6B_P2_D4_H	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKAS GYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIG YINPSTDYIEYNQKFKDKATLTAGKS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSYG NFPLMDYWGQGTSVTVSS
SEQ ID NO:103	Liên ứng	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSC(K/R))ASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGL(E/ D)WIGYI(K/N)PSTD(Y/N)(T/I)EYNQK FKDKATLTADKSS(S/T)TAYMQLSSL TSEDSAVYYC(A/V)RSYGN(Y/F)PLM DYWGQGTSVTVSS

Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa vùng biến đổi chuỗi nặng nhân hoá có mức độ giống ít nhất 70%, 75%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc ít nhất 99% với trình tự nêu trong bảng 10. Theo một số phương án, chất liên kết hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng nhân hoá nêu trong bảng 10.

Chuỗi nặng nhân hoá P3D12

Bảng 10

ID	Dòng	Trình tự axit amin
SEQ ID NO:104	P3D12 VH	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCRA SGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLDW IGY IKPSTDNTEYNQKFKDKATLTA DKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCA RSYGNYPMDYWGQGTSVTVSS
SEQ ID NO:105	P3D12 VH-fra	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLDW IGY IKPSTDNTEYNQKFKDRVTLTA DKSTSTAYMQLSNLISED TAVYYCA RSYGNYPMDYWGQGTSVTVSS
SEQ ID NO:106	P3D12 VH-ven	QVQLVQSGAEVAKPGASVKMSCKA SGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDW IGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTA DKSTSTAYMQLSSLRSED TAVYYCA RSYGNYPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO:107	P3D12 VH- abb/sdr	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDW MGYIKPSTDNTEYAQKFQGRVTLTA DKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCA RSYGNYPMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO:108	P3D12 VH-cdr	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKA SGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLDW

		IGYIKPSTDNTEYNQKFKDKATLTA DKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCA RSYGNYP LMDYWGQGTTVTVSS
--	--	--

Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết, chứa vùng CDR-L3 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99% hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.26 đến 36 (ví dụ, trình tự CDR-L3 được chọn từ bảng 3) và CDR-H3 chứa trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99% hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.79 đến 93 (ví dụ, trình tự CDR-H3 được chọn từ bảng 8). Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết, chứa vùng CDR-L3 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98%, ít nhất 99% hoặc 100% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 34 hoặc 35, và vùng CDR-H3 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98%, ít nhất 99% hoặc 100% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 87, 88, 92 hoặc 93.

Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết, chứa vùng CDR-L3 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.26 đến 36 (ví dụ, trình tự CDR-L3 được chọn từ bảng 3), CDR-L2 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.16 đến 25 (ví dụ, trình tự CDR-L2 được chọn từ bảng 2), CDR-H3 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.79 đến 93 (ví dụ, trình tự CDR-H3 được chọn từ bảng 8) và CDR-H2 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.62 đến 78 (ví dụ, trình tự CDR-H2 được chọn từ bảng 7). Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết, chứa CDR-L3 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự axit amin của SEQ ID NO:

34 hoặc 35, CDR-L2 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 24 hoặc 25, CDR-H3 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 87, 88, 92 hoặc 93 và CDR-H2 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 70, 71 hoặc 78.

Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết, chứa CDR-L3 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.26 đến 36 (ví dụ, trình tự CDR-L3 được chọn từ bảng 3), CDR-L2 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.16 đến 25 (ví dụ, trình tự CDR-L2 được chọn từ bảng 2), CDR-L1 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.1 đến 15 (ví dụ, trình tự CDR-L1 được chọn từ bảng 1), CDR-H3 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.79 đến 93 (ví dụ, trình tự CDR-H3 được chọn từ bảng 8), CDR-H2 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.62 đến 78 (ví dụ, trình tự CDR-H2 được chọn từ bảng 7), và CDR-H1 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.50 đến 61 (ví dụ, trình tự CDR-H1 được chọn từ bảng 6). Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết, chứa CDR-L3 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự axit amin của SEQ ID NO.34 hoặc 35, CDR-L2 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 24 hoặc 25, CDR-L1 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 9, 10 hoặc 15, CDR-H3 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 87 hoặc 88, CDR-H2 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 70, 71 hoặc 78, và CDR-H1 bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 90%, hoặc 100% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58 hoặc 59.

Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết, chứa vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99% hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.94 đến 108 (ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nặng được chọn từ các bảng 9 và 10), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99% hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.37 đến 49 (ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ được chọn từ các bảng 4 và 5). Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết, chứa vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 90% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.104 đến 108 (ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nặng được chọn từ bảng 10), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin giống ít nhất 90% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin của SEQ ID NO.45 đến 49 (ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ được chọn từ bảng 5).

Các ký hiệu viết tắt "abb", "sdr", "fra", "ven." và "cdr" như được sử dụng ở đây được giải thích như sau. Ký hiệu viết tắt "cdr" hoặc "CDR" để chỉ vùng quyết định tính bổ trợ. Ký hiệu viết tắt "abb" để chỉ CDR được viết tắt theo tài liệu: Padlan et al. (1995) "Identification of specificity-determining residues in antibodies" FASEB J 9:133-139. Theo một số phương án, CDR viết tắt được định nghĩa là các gốc 27D-34, 50-55, và 89-96 trong chuỗi nhẹ, và 31-35B, 50-58, và 95-101 trong chuỗi nặng, chúng được ghép vào phần khung thích hợp của người. Các gốc quan trọng của vùng khung thường được bảo toàn. Ký hiệu viết tắt "sdr" để chỉ "các gốc quyết định tính đặc hiệu" theo Padlan và các đồng tác giả (1995), chúng là các gốc được cho là tham gia vào sự liên kết kháng nguyên. Ký hiệu viết tắt "fra" để chỉ "phương pháp Frankenstein" dựa trên gợi ý của Wu và Kabat (1992) "Possible use of similar framework region amino acid sequences between human and mouse immunoglobulins for humanizing mouse antibodies" Mol Immunol 29:1141-1146. Ký hiệu viết tắt "ven" để chỉ kỹ thuật "phủ ngoài" theo Padlan (1991), "A possible procedure for reducing the immunogenicity of antibody variable domains while preserving their ligand-binding properties" Mol Immunol 28:489-498.

Thuật ngữ "tỷ lệ phần trăm giống" hoặc "mức độ giống theo tỷ lệ phần trăm" để chỉ mức độ giống về trình tự giữa hai trình tự axit amin. Mức độ giống có thể được xác định bằng cách so sánh vị trí trong mỗi trình tự có thể được dóng thẳng hàng nhằm mục đích so sánh. Khi một vị trí tương đương trong các trình tự được so sánh được chiếm bởi cùng một axit amin, thì các phân tử là giống nhau ở vị trí đó. Khi vị trí tương đương này chiếm bởi cùng một gốc axit amin hoặc gốc axit amin tương tự (ví dụ, tương tự về bản chất không gian và/hoặc electron), thì các phân tử này có thể được gọi là tương đồng (tương tự) ở vị trí đó. Cụm từ tỷ lệ phần trăm tương đồng, tương tự, hoặc giống để chỉ tỷ lệ của số axit amin giống nhau hoặc tương tự nhau ở các vị trí chung cho các trình tự được so sánh. Các thuật toán và/hoặc chương trình dóng thẳng hàng khác nhau có thể được sử dụng, bao gồm FASTA, BLAST, hoặc ENTREZ. FASTA và BLAST có sẵn trong gói phân tích trình tự GCG (University of Wisconsin, Madison, Wis.), và có thể được sử dụng với các thiết lập mặc định chẳng hạn. Chương trình ENTREZ có thể tìm được ở National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, Md. Theo một phương án, tỷ lệ phần trăm giống nhau của hai trình tự có thể được xác định bằng chương trình GCG với trọng số khe hở bằng 1 chẳng hạn, mỗi khe hở axit amin có trọng số như thể nó là một sự bất cặp sai axit amin hoặc nucleotit giữa hai trình tự này.

Các kỹ thuật khác để dóng thẳng hàng được mô tả trong tài liệu: *Methods in Enzymology*, vol. 266: *Computer Methods for Macromolecular Sequence Analysis* (1996), ed. Doolittle, Academic Press, Inc., a division of Harcourt Brace & Co., San Diego, Calif., Mỹ. Theo một số phương án, chương trình dóng thẳng hàng cho phép sử dụng các khoảng trống trong trình tự để dóng thẳng hàng các trình tự. Smith-Waterman là một kiểu thuật toán cho phép các khoảng trống trong việc dóng thẳng hàng trình tự. Xem tài liệu: *Meth. Mol. Biol.* 70:173-187 (1997). Ngoài ra, chương trình GAP sử dụng phương pháp dóng thẳng hàng của Needleman và Wunsch có thể được sử dụng để dóng thẳng hàng các trình tự. Một phương pháp tìm kiếm khác sử dụng chương trình phần mềm MPSRCH chạy trên máy tính MASPAR. MPSRCH sử dụng thuật toán Smith-Waterman để tính điểm số các trình tự trên máy tính xử lý dữ liệu song song đồ sộ. Phương pháp này cải thiện khả năng chọn ra các kết quả phù hợp có liên hệ xa, và đặc biệt phù hợp với các khoảng trống nhỏ và sai số nhỏ về trình tự nucleotit. Trình tự axit

amin được mã hóa bởi axit nucleic có thể được sử dụng để tra cứu cả cơ sở dữ liệu protein và ADN.

Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa một hoặc nhiều vùng CDR được chọn từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ nêu trong các bảng 4 và 5. Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa một hoặc nhiều vùng CDR được chọn từ vùng biến đổi chuỗi nặng nêu trong các bảng 9 và 10. Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa một hoặc nhiều vùng CDR được chọn từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ nêu trong các bảng 4 và 5 và một hoặc nhiều vùng CDR được chọn từ vùng biến đổi chuỗi nặng nêu trong các bảng 9 và 10. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết, chứa vùng CDR-L1, CDR-L2, và CDR-L3, mỗi vùng này được chọn từ vùng bất kỳ trong số vùng biến đổi chuỗi nhẹ nêu trong các bảng 4 và 5, và CDR-H1, CDR-H2, và CDR-H3, mỗi vùng này được chọn từ vùng bất kỳ trong số các vùng biến đổi chuỗi nặng nêu trong các bảng 9 và 10. Trình tự axit amin của CDR (ví dụ, CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, và CDR-H3) có thể được xác định trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng được bộc lộ ở đây bằng phương pháp thích hợp bất kỳ được mô tả ở đây hoặc đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án, chất liên kết chứa một hoặc nhiều trình tự thích hợp được chọn từ các bảng 1 đến 10, trong đó trình tự polypeptit được chọn bao gồm 0 đến 5, 1 đến 5, 0 đến 10, 1 đến 10, 0 đến 15, hoặc 1 đến 15 cải biến axit amin, trong đó cải biến axit amin có thể là thêm axit amin, loại bỏ axit amin và/hoặc thế axit amin. Theo một số phương án, chất liên kết được bộc lộ ở đây chứa một hoặc nhiều chất tương tự axit amin, axit amin không có trong tự nhiên hoặc dẫn xuất axit amin.

Theo một số phương án nhất định, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của chất liên kết chứa một hoặc nhiều vùng khung (FR). Vùng khung thường nằm giữa các vùng CDR và/hoặc trình tự CDR chặn đầu của vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng của kháng thể hoặc chất liên kết. Ở động vật có vú, vùng biến đổi chuỗi nặng thường bao gồm bốn vùng khung và vùng biến đổi chuỗi nhẹ thường bao gồm bốn vùng khung. Phương pháp thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng để xác định một hoặc nhiều vùng khung trong kháng thể, trong vùng biến đổi của kháng thể hoặc trong chất liên kết.

Chất liên kết có thể chứa vùng khung có trong tự nhiên hoặc tổng hợp, các vùng này không được cải biến hoặc được cải biến (ví dụ, tối ưu hoá) như được bàn luận dưới đây.

Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó là chất liên kết thể khảm, được ghép và/hoặc nhân hoá. Chất liên kết thể khảm, được ghép và/hoặc nhân hoá thường chứa vùng hằng định và/hoặc vùng khung được cải biến hoặc được thể trong khi duy trì tính đặc hiệu liên kết với cMET, hoặc một phần của nó. Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, chứa vùng hằng định, vùng khung, hoặc các phần của nó, thu được từ kháng thể của người. Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, chứa các phần tổng hợp hoàn toàn, một hoặc nhiều axit amin, hoặc trình tự axit amin không tìm thấy trong phân tử kháng thể tự nhiên.

Vùng khung có trong tự nhiên, hoặc các phần của nó có thể thu được từ loài thích hợp bất kỳ. Theo một số phương án nhất định, vùng quyết định tính hỗ trợ (CDR) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, được ghép vào vùng khung của chính loài đó hoặc loài khác. Ví dụ, một hoặc nhiều vùng khung của chất liên kết có thể thu được từ loài gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt hoặc chuột) hoặc loài động vật linh trưởng (ví dụ, người).

Theo một số phương án nhất định, CDR của vùng biến đổi chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng của chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, có thể được ghép với vùng khung liên ứng của người. Để tạo ra vùng khung liên ứng của người, theo một số phương án nhất định, vùng khung của một số trình tự axit amin chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng của người có thể được đóng thẳng hàng để xác định trình tự liên ứng. Theo một số phương án nhất định, vùng khung của chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng của kháng thể hoặc chất liên kết được thay bằng một hoặc nhiều vùng khung, hoặc các phần của nó, của vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng khác. Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, chứa một hoặc nhiều vùng khung của người. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, chứa ít nhất 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 vùng khung của người. Theo một số phương án, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, chứa một hoặc nhiều vùng khung của chuột. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, chứa ít nhất 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 vùng khung của chuột nhắt. Theo một

số phương án nhất định, chất liên kết, hoặc phần liên kết kháng nguyên của nó, chứa một hoặc nhiều vùng khung của người và một hoặc nhiều vùng khung của chuột nhắt.

Phương pháp tạo ra kháng thể hoặc chất liên kết thể khảm, nhân hoá và/hoặc tối ưu hoá, ví dụ bằng cách cải biến, thay thế hoặc xoá vùng khung, hoặc các phần của nó, là đã biết. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về việc ghép CDR được mô tả ví dụ trong các patent Mỹ số 6,180,370, 6,054,297, 5,693,762, 5,859,205, 5,693,761, 5,565,332, 5,585,089, và 5,530,101, và trong tài liệu: Jones et al, Nature, 321 :522-525 (1986); Verhoeyen et al, Science, 239:1534-1536 (1988), và Winter, FEBS Letts., 430:92-94 (1998). Ví dụ không làm giới hạn sáng chế khác về việc tạo ra chất liên kết thể khảm, ghép và/hoặc nhân hoá bao gồm patent Mỹ số 5,530,101; patent Mỹ số 5,707,622; patent Mỹ số 5,994,524; patent Mỹ số 6,245,894; Queen *et al.*, (1988) PNAS 86:10029-10033; Riechmann *et al.*, Nature (1988) 332:323-327; Antibody Engineering: Methods and Protocols, Vol. 248 of Methods in molecular biology, Benny K. C. Lo, Springer Science & Business Media, (2004); và Antibody Engineering, Vol. 1, Roland E. Kontermann, Stefan Duebel, Edition 2, Publisher Springer Science & Business Media, (2010). Theo một số phương án, chất liên kết có thể được nhân hoá bằng cách trao đổi một hoặc nhiều vùng khung, hoặc các phần của nó (ví dụ, một hoặc nhiều axit amin), với một hoặc nhiều vùng khung, hoặc các phần của nó của kháng thể của người. Theo một số phương án nhất định, kháng thể hoặc chất liên kết có thể được nhân hoá hoặc ghép bằng cách chuyển một hoặc nhiều vùng CDR (ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc cả 6 vùng CDR) từ chất liên kết cho (ví dụ, kháng thể đơn dòng của chuột) sang chất liên kết nhận (ví dụ, kháng thể của người) trong khi vẫn giữ tính đặc hiệu liên kết của chất liên kết cho. Theo một số phương án nhất định, phương pháp tạo ra chất liên kết thể khảm, ghép hoặc nhân hoá bao gồm tạo ra một hoặc nhiều sự thế, bổ sung hoặc xoá axit amin trong vùng hằng định hoặc vùng khung của chất liên kết. Theo một số phương án nhất định, các kỹ thuật như "tái định hình", "tạo thể siêu khảm," hoặc "phủ ngoài/tái tạo bề mặt" có thể được sử dụng để tạo ra chất liên kết nhân hoá. (ví dụ, xem tài liệu: Vaswami et al, Annals of Allergy, Asthma, & Immunol. 81 :105 (1998); Roguska et al, Prot. Engin., 9:895-904 (1996); và patent Mỹ số 6,072,035). Theo một số khía cạnh, chất liên kết được cải biến bằng phương pháp đã bàn luận ở trên, hoặc bằng phương pháp thích hợp khác, để làm giảm tính sinh miễn dịch (ví dụ, xem tài liệu: Gilliland et al, J. Immunol, 62(6):3663-71 (1999)).

Theo một số phương án nhất định, trình tự axit amin của chất liên kết được cải biến để tối ưu hóa ái lực liên kết đối với đích (ví dụ, cMET), khả năng phản ứng chéo giữa các loài, độ tan và/hoặc chức năng (ví dụ, hoạt tính chủ vận, hoặc sự không có mặt hoạt tính này). Theo một số phương án, sự kết hợp đặc hiệu của các CDR được bộc lộ ở đây có thể được tối ưu hoá về khả năng liên kết với cMET, và/hoặc để tối ưu hóa chức năng hoặc đặc tính của chất liên kết được bộc lộ ở đây. Ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ đã xác định được bộc lộ ở đây (ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:48) có thể được đồng biểu hiện, bằng cách sử dụng hệ biểu hiện thích hợp, với thư viện vùng biến đổi chuỗi nặng chứa CDR-H1 và CDR-H2 của vùng biến đổi chuỗi nặng đã xác định (ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO:107), trong đó CDR-H3 được thay bằng thư viện trình tự CDR-H3, chúng có thể bao gồm một hoặc nhiều vùng CDR-H3 nêu trong bảng 8 chẳng hạn. Chất liên kết chuỗi nhẹ/chuỗi nặng thu được có thể được sàng lọc về khả năng liên kết với cMET và/hoặc về chức năng cụ thể. Chất liên kết tối ưu hoá có thể được xác định và trình tự axit amin của CDR-H3 có thể được xác định bằng phương pháp thích hợp. Phương pháp sàng lọc nêu trên có thể được sử dụng để xác định chất liên kết chứa tổ hợp cụ thể của các vùng CDR, hoặc các trình tự CDR tối ưu hoá cụ thể (ví dụ, trình tự CDR chứa sự thế, bổ sung hoặc xóa axit amin) để tạo ra chất liên kết có tính đặc hiệu liên kết, ái lực liên kết và/hoặc chức năng được cải thiện. Các phương pháp sàng lọc và tối ưu hóa chất liên kết này là đã biết (ví dụ, xem tài liệu: Portolano *et al.*, (1993) *Journal of Immunology* 150:880-887; và Clarkson *et al.*, (1991) *Nature* 352:624-628). Các tài liệu này bộc lộ phương pháp tạo ra kháng thể liên kết với kháng nguyên đặc hiệu bằng cách sử dụng chuỗi nhẹ biến đổi đã biết, chuỗi nặng biến đổi đã biết, hoặc một phần của nó (ví dụ, vùng CDR của nó) bằng cách sàng lọc thư viện vùng biến đổi hỗ trợ.

Theo một số phương án nhất định, chất liên kết được cải biến để loại bỏ hoặc bổ sung vị trí glycosyl hoá để tối ưu hóa ái lực và/hoặc chức năng của chất liên kết (ví dụ, xem tài liệu: Co *et al.*, *Mol. Immunol.*, 30:1361-1367 (1993)). Theo một số phương án, số lượng và/hoặc loại vị trí glycosyl hoá trong chất liên kết được cải biến hoặc thay đổi. Vị trí glycosyl hoá liên kết với N thường được đặc trưng bởi trình tự Asn-X-Ser hoặc Asn-X-Thr, trong đó gốc axit amin được ký hiệu là X có thể là gốc axit amin bất kỳ trừ prolin. Việc thay thế các gốc axit amin để tạo ra trình tự này tạo ra vị trí mới tiềm năng để bổ sung mạch hydrat cacbon liên kết với N. Theo cách khác, việc thay thế để loại bỏ

trình tự này sẽ làm loại bỏ mạch hydrat cacbon liên kết với N hiện có. Theo một số phương án nhất định, sáng chế cũng đề cập đến việc sắp xếp lại các mạch hydrat cacbon liên kết với N trong đó một hoặc nhiều vị trí glycosyl hoá liên kết với N (thông thường chúng là có trong tự nhiên) được loại bỏ và một hoặc nhiều vị trí liên kết với N mới được tạo ra. Theo một số phương án, chất liên kết được cải biến bằng cách xóa một hoặc nhiều gốc xystein hoặc thay thế một hoặc nhiều gốc xystein cho axit amin khác (ví dụ, serin) so với chất liên kết không được cải biến. Theo một số phương án nhất định, các biến thể xystein có thể được sử dụng để tối ưu hóa mức độ biểu hiện, mức độ tiết, và/hoặc độ tan.

Theo một số phương án nhất định, chất liên kết được cải biến để chứa một số vị trí bổ sung, thay thế, hoặc xóa axit amin đã thiết kế hoặc đã định, ví dụ, để làm giảm tính miễn cảm của chất liên kết đối với quá trình phân giải protein, làm giảm tính miễn cảm của chất liên kết đối với quá trình oxy hóa, làm tăng thời gian bán hủy trong huyết thanh và/hoặc tạo ra hoặc làm thay đổi các đặc tính lý hóa, dược động học hoặc đặc tính chức năng của chất liên kết.

Theo một số phương án, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET của động vật có vú, hoặc một phần của nó. Theo một số phương án, chất liên kết liên kết đặc hiệu với vùng ngoại bào hoặc các vùng ngoại bào của cMET của động vật có vú, hoặc một phần của nó. Theo một số khía cạnh nhất định, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET kiểu đại được tạo ra bởi tế bào của động vật có vú không bị biến đổi (không được biến đổi gen) có trong tự nhiên. Theo một số khía cạnh nhất định, chất liên kết liên kết đặc hiệu với biến thể cMET có trong tự nhiên. Theo một số khía cạnh nhất định, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET chứa một hoặc nhiều sự thay thế, bổ sung hoặc xóa axit amin. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET được tạo ra và/hoặc biểu hiện trên bề mặt của tế bào của người, động vật linh trưởng không phải người, chó, mèo, hoặc động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt hoặc chuột). Theo một số phương án nhất định, chất liên kết liên kết đặc hiệu với một hoặc nhiều polypeptit cMET, hoặc một phần của nó, có trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.109 đến 113. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET của người. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết liên kết đặc hiệu với vùng ngoại bào của cMET của người. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET của người, và/hoặc vùng ngoại bào của nó, trong đó cMET của người bao gồm sự thay thế E168 cho D168 (tức là biến thể E168D của cMET). Theo một số phương

án nhất định, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET của người, và/hoặc vùng ngoại bào của nó, trong đó cMET của người bao gồm sự thay thế N375 cho S375 (tức là biến thể N375S của cMET của người).

Thuật ngữ "liên kết đặc hiệu" để chỉ chất liên kết mà liên kết với peptit đích hơn là liên kết với các phân tử khác hoặc peptit khác như được xác định bằng thử nghiệm in vitro thích hợp (ví dụ, thử nghiệm Elisa, thấm miễn dịch, đếm tế bào theo dòng, và thử nghiệm tương tự). Sự tương tác liên kết đặc hiệu khác với sự tương tác liên kết không đặc hiệu khoảng hai lần hoặc nhiều hơn, thường là khoảng 10 lần hoặc nhiều hơn, và đôi khi khoảng 100 lần hoặc nhiều hơn, 1000 lần hoặc nhiều hơn, 10000 lần hoặc nhiều hơn, 100000 lần hoặc nhiều hơn, hoặc 1000000 lần hoặc nhiều hơn.

Theo một số phương án, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, là chất liên kết liên kết với cMET, hoặc một phần của nó (ví dụ, vùng ngoại bào của cMET), có hằng số ái lực liên kết (KD) nhỏ hơn hoặc bằng 100nM, nhỏ hơn hoặc bằng 50nM, nhỏ hơn hoặc bằng 25nM, nhỏ hơn hoặc bằng 10nM, nhỏ hơn hoặc bằng 5nM, nhỏ hơn hoặc bằng 1nM, nhỏ hơn hoặc bằng 900pM, nhỏ hơn hoặc bằng 800pM, nhỏ hơn hoặc bằng 750pM, nhỏ hơn hoặc bằng 700pM, nhỏ hơn hoặc bằng 600pM, nhỏ hơn hoặc bằng 500pM, nhỏ hơn hoặc bằng 400pM, nhỏ hơn hoặc bằng 300pM, nhỏ hơn hoặc bằng 200pM, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 100pM. Theo một số phương án, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, là chất liên kết liên kết với cMET của người, hoặc một phần của nó (ví dụ, vùng ngoại bào của cMET của người), có hằng số ái lực liên kết (KD) nhỏ hơn hoặc bằng 100nM, nhỏ hơn hoặc bằng 50nM, nhỏ hơn hoặc bằng 25nM, nhỏ hơn hoặc bằng 10nM, nhỏ hơn hoặc bằng 5nM, nhỏ hơn hoặc bằng 1nM, nhỏ hơn hoặc bằng 900pM, nhỏ hơn hoặc bằng 800pM, nhỏ hơn hoặc bằng 750pM, nhỏ hơn hoặc bằng 700pM, nhỏ hơn hoặc bằng 600pM, nhỏ hơn hoặc bằng 500pM, nhỏ hơn hoặc bằng 400pM, nhỏ hơn hoặc bằng 300pM, nhỏ hơn hoặc bằng 200pM, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 100 pM. Theo một số phương án, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, là chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, thu được từ loài không phải người (ví dụ, động vật linh trưởng không phải người, hoặc động vật gặm nhấm; ví dụ, chuột nhắt hoặc chuột), có hằng số ái lực liên kết (KD) nhỏ hơn hoặc bằng 100nM, nhỏ hơn hoặc bằng 50nM, nhỏ hơn hoặc bằng 25nM, nhỏ hơn hoặc bằng 10nM, nhỏ hơn hoặc bằng 5nM, nhỏ hơn hoặc bằng 1nM, nhỏ hơn hoặc bằng 900pM, nhỏ hơn hoặc bằng 800pM, nhỏ hơn hoặc bằng 750pM, nhỏ hơn hoặc bằng

700pM, nhỏ hơn hoặc bằng 600pM, nhỏ hơn hoặc bằng 500pM, nhỏ hơn hoặc bằng 400pM, nhỏ hơn hoặc bằng 300pM, nhỏ hơn hoặc bằng 200pM, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 100 pM. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết được bọc lộ ở đây liên kết đặc hiệu với cMET của người, hoặc một phần của nó, và liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, thu được từ động vật linh trưởng không phải người. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết được bọc lộ ở đây liên kết đặc hiệu với cMET của người, hoặc một phần của nó, và liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, thu được từ động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt hoặc chuột). Theo một số phương án nhất định, chất liên kết (i) liên kết đặc hiệu với cMET của người, hoặc một phần của nó (ví dụ, vùng ngoại bào của cMET của người) với KD nhỏ hơn hoặc bằng 10nM, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1nM, và (ii) liên kết đặc hiệu với cMET của chuột hoặc chuột nhắt, hoặc một phần của nó (ví dụ, vùng ngoại bào của cMET của chuột hoặc chuột nhắt) với KD nhỏ hơn hoặc bằng 100nM, nhỏ hơn hoặc bằng 90nM, nhỏ hơn hoặc bằng 80nM, nhỏ hơn hoặc bằng 70nM, nhỏ hơn hoặc bằng 60nM, nhỏ hơn hoặc bằng 50nM, nhỏ hơn hoặc bằng 40nM, nhỏ hơn hoặc bằng 30nM, nhỏ hơn hoặc bằng 20nM hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 10nM.

Theo một số phương án, chất liên kết bao gồm chất đánh dấu. Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "đánh dấu" hoặc "được đánh dấu" để chỉ việc đưa vào chất đánh dấu có thể phát hiện được, ví dụ, bằng cách đưa axit amin đã đánh dấu vào hoặc gắn với polypeptit của gốc biotin có thể được phát hiện bằng avidin đã đánh dấu (ví dụ, streptavidin chứa chất đánh dấu huỳnh quang hoặc hoạt tính enzym có thể được phát hiện bằng phương pháp quang học hoặc so màu). Theo một số phương án nhất định, chất đánh dấu có thể được gắn với chất liên kết để tạo ra chất chẩn đoán hoặc điều trị. Chất liên kết có thể được liên kết cộng hoá trị hoặc không cộng hoá trị với chất đánh dấu thích hợp bất kỳ. Các phương pháp khác nhau để đánh dấu polypeptit và glycoprotein là đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này và có thể được sử dụng. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất đánh dấu polypeptit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau: chất đồng vị phóng xạ (ví dụ, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{125}I , ^{131}I), chất đánh dấu huỳnh quang, chất đánh dấu enzym (ví dụ, peroxidaza từ cây cải củ cay, β -galactosidaza, luciferaza, phosphataza kiềm), chất đánh dấu phát quang hóa học, chất đánh dấu kim loại, nhóm mang màu, chất đánh dấu phát quang điện hóa học, chất đánh dấu phát lân quang, chất dập tắt (ví dụ, chất dập tắt chứa nhóm huỳnh quang), cặp chất truyền năng lượng

cộng hưởng huỳnh quang (fluorescence resonance energy transfer: FRET) (ví dụ, chất cho và chất nhận), thuốc nhuộm, cơ chất enzym, phân tử nhỏ, chất đánh dấu khối lượng, chấm lượng tử, hạt nano, nhóm biotiny, epitop polypeptit xác định trước được nhận biết bằng trình tự thông báo thứ cấp (ví dụ, trình tự cặp khóa kéo leuxin, vị trí liên kết của kháng thể thứ cấp, vùng liên kết kim loại, chất đánh dấu epitop), chất tương tự hoặc hỗn hợp của nó.

Theo một số phương án, chất liên kết bao gồm chất mang thích hợp. Chất liên kết có thể được liên kết cộng hoá trị hoặc không cộng hoá trị với chất mang thích hợp. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất mang bao gồm các chất hoặc phân tử để làm thay đổi hoặc kéo dài thời gian bán hủy in vivo của chất liên kết, polyetylen glycol, glycogen (ví dụ, bằng cách glycosyl hoá chất liên kết), dextran, chất mang hoặc chất dẫn được mô tả trong patent Mỹ số 6,660,843, chất tương tự hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, chất liên kết bao gồm chất điều trị thích hợp. Chất liên kết có thể được liên kết cộng hoá trị hoặc không cộng hoá trị với chất điều trị thích hợp bất kỳ. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất điều trị bao gồm thuốc, độc tố, chất đồng vị phóng xạ, phôi tử, thụ thể, xytokin, kháng thể, chất kháng u, chất ức chế (ví dụ, chất đối kháng thụ thể, chất ức chế enzym), xytokin hoặc chất được bộc lộ trong patent Mỹ số 6,660,843, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, chất tương tự hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất kháng u bao gồm auristatin (ví dụ, monometyl auristatin E (MMAE), monometyl auristatin F (MMAF), và chất tương tự), dolastatin, maytansin, tubulysin, irinotecan hoặc dẫn xuất hoặc sản phẩm chuyển hóa của nó (ví dụ, SN38), calicheamicin, pyrolobenzodiazepin (PBD), duocarmycin, doxorubicin, pseudomonas exotoxin A (ví dụ, PE38), dẫn xuất của nó, chất tương tự hoặc hỗn hợp của nó. Do đó, theo một số phương án nhất định, chất liên kết được bộc lộ ở đây bao gồm chất kháng u.

Theo một số phương án, chất đánh dấu, chất điều trị hoặc chất mang được liên kết với chất liên kết bằng cách sử dụng chất nối thích hợp. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất nối thích hợp bao gồm silan, thiol, axit phosphonic, polyetylen glycol (PEG), axit amin và peptit, polyme của nó, dẫn xuất của nó, chất tương tự và hỗn hợp của chúng. Phương pháp gắn hai hoặc nhiều phân tử bằng cách sử dụng chất nối là đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này và đôi khi được gọi là phương pháp "tạo liên kết ngang".

Theo một số phương án, chất đánh dấu, chất điều trị, chất mang hoặc chất liên kết được gắn với nhóm thiol thích hợp của chất liên kết (ví dụ, nhóm thiol của gốc xystein). Gốc axit amin thích hợp bất kỳ của vùng hằng định hoặc vùng khung của chất liên kết có thể được thế bằng gốc axit amin chứa nhóm thiol (ví dụ, xystein) để gắn chất đánh dấu, chất điều trị, chất mang hoặc chất nối. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về axit amin có thể được thế bằng gốc axit amin chứa thiol bao gồm A118, S119, S239, V282, T289, N361, và V422 của IgG2, S115, S252, V289, T306, và N384 của IgG1, hoặc vị trí tương ứng trong IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4. Các ví dụ khác không làm giới hạn sáng chế về việc gắn chất đánh dấu, chất điều trị, chất mang và/hoặc chất nối với chất liên kết bao gồm cho amin phản ứng với N-hydroxysuccinimide (NHS) este, imidoeste, pentafluorophenyl (PFP) este, hydroxymethyl phosphin, oxiran hoặc hợp chất carbonyl bất kỳ khác; cho carboxyl phản ứng với carbodiimide; cho sulfhydryl phản ứng với maleimide, haloaxetyl, pyridyldisulfua, và/hoặc vinyl sulfon; cho aldehyt phản ứng với hydrazin; cho nhóm không chọn lọc bất kỳ phản ứng với diazirin và/hoặc aryl azit; cho hydroxyl phản ứng với isoxyanat; cho hydroxylamin phản ứng với hợp chất carbonyl; phương pháp tương tự và tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án nhất định, chất liên kết có một hoặc nhiều đặc tính chức năng. Do đó, chất liên kết có thể được mô tả về mặt cấu trúc và chức năng (ví dụ, chất đó là chất gì, hoặc chất đó có thể làm gì). Chất liên kết được bộc lộ ở đây có thể liên kết đặc hiệu với phần ngoại bào của cMET, ví dụ, phần ngoại bào của cMET có mặt trên bề mặt của tế bào. Theo một số phương án, tế bào là tế bào ung thư của người hoặc tế bào u của người biểu hiện cMET. Theo một số phương án nhất định, khi liên kết với cMET trên bề mặt của tế bào, một số chất liên kết được bộc lộ ở đây gây ra sự nhập nội bào của cMET. Theo một số phương án, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, và gây ra sự phân hủy của cMET trên tế bào (ví dụ, trên tế bào ung thư). Sự nhập nội bào và/hoặc sự phân hủy của thụ thể liên kết với bề mặt tế bào gây bởi sự liên kết của phối tử hoặc chất liên kết là quá trình sinh học đã biết. Khả năng của chất liên kết gây ra sự nhập nội bào và/hoặc sự phân hủy cMET được quan sát dễ dàng, mà không cần tiến hành thử nghiệm quá mức, bằng cách sử dụng phương pháp phân tích thử nghiệm thích hợp. Do đó, theo một số phương án, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, trên bề mặt tế bào và gây ra sự nhập nội bào và/hoặc sự phân hủy của cMET.

Theo một số phương án, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, và gây ra hoặc thúc đẩy sự truyền tín hiệu (ví dụ, hoạt tính tyrosin kinaza). Theo một số phương án nhất định, chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET trên bề mặt tế bào và không gây ra hoặc thúc đẩy sự truyền tín hiệu phát hiện được (ví dụ, hoạt tính tyrosin kinaza). Do đó, theo một số phương án nhất định, chất liên kết kháng cMET được bộc lộ ở đây không có hoạt tính chủ vận cMET có thể phát hiện được. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết kháng cMET không có hoạt tính chủ vận đối với sự liên kết cMET trên bề mặt tế bào và/hoặc không gây ra hoặc thúc đẩy hoạt tính tyrosin kinaza phát hiện được khi liên kết với cMET trên bề mặt tế bào. Theo một số phương án, chất liên kết kháng cMET là chất đối kháng cMET. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết kháng cMET làm giảm, ức chế, hạn chế, ngăn ngừa hoặc ngăn chặn sự truyền tín hiệu qua thụ thể cMET và/hoặc làm giảm, ức chế, hạn chế, ngăn ngừa hoặc ngăn chặn thụ thể cMET gây ra hoặc thúc đẩy hoạt tính tyrosin kinaza phát hiện được. Theo một số phương án, chất liên kết kháng cMET được bộc lộ ở đây làm giảm, ức chế, hạn chế, ngăn ngừa hoặc ngăn chặn cMET liên kết với phối tử cùng nguồn gốc tự nhiên của nó (ví dụ, yếu tố sinh trưởng tế bào gan, hoặc đồng dạng của nó).

Theo một số phương án nhất định, việc cho tế bào của đối tượng tiếp xúc với chất liên kết được bộc lộ ở đây gây ra hoặc thúc đẩy sự chết tế bào. Theo một số phương án nhất định, việc cho tế bào của đối tượng tiếp xúc với chất liên kết được bộc lộ ở đây gây ra hoặc thúc đẩy sự chết tế bào bằng quá trình chết tế bào theo chương trình hoặc hoại tử tế bào biểu hiện cMET. Theo một số phương án nhất định, việc cho tế bào của đối tượng tiếp xúc với chất liên kết được bộc lộ ở đây gây ra hoặc thúc đẩy sự chết tế bào bằng quá trình ADCC, ADCP hoặc gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (complement-dependent cellular cytotoxicity: CDCC).

Theo một số phương án nhất định, việc cho tế bào của đối tượng tiếp xúc với chất liên kết được bộc lộ ở đây làm giảm, ức chế, hoặc hạn chế quá trình phân bào của tế bào. Theo một số phương án nhất định, việc cho tế bào của đối tượng tiếp xúc với chất liên kết được bộc lộ ở đây làm giảm, ức chế, hoặc hạn chế quá trình di căn của tế bào.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm hoặc dược phẩm chứa một hoặc nhiều chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó (ví dụ, vùng ngoại bào của cMET, hoặc một phần của nó).

Dược phẩm có thể được bào chế cho đường sử dụng thích hợp. Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế để sử dụng dưới da (s.c.), trong chân bì, trong cơ, trong màng bụng và/hoặc trong tĩnh mạch (i.v.). Theo một số phương án nhất định, dược phẩm có thể chứa chất bào chế để làm thay đổi, duy trì, hoặc giữ cho khỏi thay đổi, ví dụ, độ pH, áp suất thẩm thấu, độ nhớt, độ trong, màu sắc, độ đẳng trương, mùi, độ vô trùng, độ ổn định, tốc độ hòa tan hoặc giải phóng, hấp phụ hoặc thâm nhập của chế phẩm. Theo một số phương án nhất định, chất bào chế thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit amin (như glyxin, glutamin, asparagin, arginin hoặc lysin); chất kháng vi sinh vật; chất chống oxy hóa (như axit ascorbic, natri sulfite hoặc natri hydro-sulfite); chất đệm (như borat, bicarbonat, Tris-HCl, xitrat, phosphat (ví dụ, nước muối đệm phosphat) hoặc axit hữu cơ thích hợp); chất độn (như manitol hoặc glyxin); chất tạo chelat (như axit etylenđiamin tetraaxetic (EDTA)); chất tạo phức (như cafein, polyvinylpyrrolidon, beta-cyclodextrin hoặc hydroxypropyl-beta-cyclodextrin); protein (như albumin huyết thanh, gelatin hoặc globulin miễn dịch); chất màu, chất điều vị và chất pha loãng; chất nhũ hóa; polyme ưa nước (như polyvinylpyrrolidon); polypeptit có trọng lượng phân tử thấp; ion đối tạo muối (như natri); dung môi (như glyxerin, propylen glycol hoặc polyetylen glycol); chất pha loãng; tá dược và/hoặc chất phụ trợ dược dụng (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., A.R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1995)).

Theo một số phương án nhất định, dược phẩm chứa tá dược thích hợp, ví dụ không làm giới hạn về chúng bao gồm chất chống dính (ví dụ, magie stearat), chất kết dính, chất độn, monosacarit, disacarit, các hydrat cacbon khác (ví dụ, glucoza, mannoza hoặc dextrin), rượu đường (ví dụ, manitol hoặc sorbitol), chất phủ (ví dụ, xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), xenluloza vi tinh thể, polyme tổng hợp, senlac, gelatin, zein protein ngô, polysacarit ruột hoặc polysacarit khác), tinh bột (ví dụ, tinh bột khoai tây, ngô hoặc lúa mì), silic oxit, chất tạo màu, chất phân rã, chất điều vị, chất làm trơn, chất bảo quản, chất hấp phụ, chất làm ngọt, chất dẫn thuốc, chất tạo hỗn dịch, chất hoạt động bề mặt và/hoặc chất thấm ướt (như pluronic, PEG, sorbitan este, polysorbat như polysorbat 20, polysorbat 80, triton, trometamin, lexithin, cholesterol, tyloxapal), chất làm tăng độ ổn định (như sucroza hoặc sorbitol), và chất làm tăng độ trương (như halogenua kim loại kiềm, natri hoặc kali clorua, manitol, sorbitol), và/hoặc tá dược bất kỳ được bộc lộ trong Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., A.R. Gennaro, ed.,

Mack Publishing Company (1995). Thuật ngữ "chất kết dính" như được sử dụng ở đây để chỉ hợp chất hoặc thành phần để duy trì trạng thái kết hợp của hỗn hợp được. Chất kết dính thích hợp để tạo ra chế phẩm được và thường được sử dụng để bào chế được phẩm dạng viên nén, viên nang và hạt là đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này. Để làm rõ, thuật ngữ "chất liên kết" như được sử dụng ở đây không để chỉ "chất kết dính" được sử dụng trong một số được phẩm. Mặc dù theo một số phương án nhất định, được phẩm có thể chứa chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET cũng như chất kết dính.

Theo một số phương án, được phẩm bao gồm chất phụ gia và/hoặc chất mang được dụng thích hợp. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất phụ gia thích hợp bao gồm chất điều chỉnh độ pH thích hợp, chất làm mềm da, chất đệm, chất khử chứa lưu huỳnh, chất chống oxy hóa và chất tương tự. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất khử chứa lưu huỳnh bao gồm các chất có nhóm sulfhydryl như N-acetylxystein, N-acetylhomoxystein, axit thioctic, thiodiglycol, thioetanolamin, thioglyxerol, thiosorbitol, axit thioglycolic và muối của nó, natri thiosulfat, glutathion, và axit C1-C7 thioalkanoic. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất chống oxy hóa bao gồm axit erythorbic, dibutylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol, alpha-tocopherol, tocopherol axetat, L-axit ascorbic và muối của nó, L-ascorbyl palmitat, L-ascorbyl stearat, natri bisulfit, natri sulfit, triamyl galat và propyl galat, cũng như chất tạo chelat như dinatri etylenđiamintetraaxetat (EDTA), natri pyrophosphat và natri metaphosphat. Ngoài ra, chất pha loãng, chất phụ gia và tá dược có thể bao gồm các thành phần thường sử dụng khác, ví dụ, muối vô cơ như natri clorua, kali clorua, canxi clorua, natri phosphat, kali phosphat và natri bicarbonat, cũng như muối hữu cơ như natri xitrat, kali xitrat và natri axetat.

Được phẩm sử dụng ở đây có thể ổn định trong một khoảng thời gian dài, ví dụ khoảng nhiều tháng hoặc nhiều năm. Theo một số phương án, được phẩm chứa một hoặc nhiều chất bảo quản thích hợp. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về chất bảo quản bao gồm benzalkoni clorua, axit benzoic, axit salixylic, thimerosal, rượu phenetylic, metylparaben, propylparaben, clohexidin, axit sorbic, hydro peroxit, chất tương tự và/hoặc hỗn hợp của chúng. Chất bảo quản có thể bao gồm hợp chất amoni bậc bốn, như benzalkoni clorua, benzoxoni clorua, benzethoni clorua, cetrimit, sepazoni clorua, xetylpyridini clorua, hoặc domiphen bromua (BRADOSOL(R)). Chất bảo quản có thể bao gồm muối alkyl-thủy ngân của axit thiosalixylic, như thimerosal, phenyl thủy ngân

(II) nitrat, phenyl thủy ngân (II) axetat hoặc phenyl thủy ngân (II) borat. Chất bảo quản có thể bao gồm paraben, như metylparaben hoặc propylparaben. Chất bảo quản có thể bao gồm rượu, như clobutanol, rượu benzylic hoặc rượu phenyl etylic. Chất bảo quản có thể bao gồm dẫn xuất điguanua, như clohexidin hoặc polyhexametylen điguanua. Chất bảo quản có thể bao gồm natri perborat, imidazolidinyl ure, và/hoặc axit sorbic. Chất bảo quản có thể bao gồm phức chất oxyclo được làm ổn định, như chất đã biết và có bán trên thị trường dưới nhãn hiệu hàng hóa PURITE(R). Chất bảo quản có thể bao gồm nhựa ngưng tụ polyglycol-polyamin, như đã biết và có bán trên thị trường dưới nhãn hiệu hàng hóa POLYQUART(R) là sản phẩm của Henkel KGaA. Chất bảo quản có thể bao gồm hydro peroxit được làm ổn định. Chất bảo quản có thể là benzalkoni clorua. Theo một số phương án, dược phẩm không chứa chất bảo quản.

Theo một số phương án, chế phẩm, dược phẩm hoặc chất liên kết gần như không chứa máu, hoặc chất nhiễm bẩn từ sản phẩm máu (ví dụ, tế bào máu, tiểu cầu, polypeptit, chất khoáng, hợp chất hoặc hóa chất trong máu, và chất tương tự). Theo một số phương án, chế phẩm, dược phẩm hoặc chất liên kết gần như không chứa huyết thanh và chất nhiễm bẩn từ huyết thanh (ví dụ, protein huyết thanh, lipit huyết thanh, hydrat cacbon huyết thanh, kháng nguyên huyết thanh và chất tương tự). Theo một số phương án, chế phẩm, dược phẩm hoặc chất liên kết gần như không chứa thể gây bệnh (ví dụ, virus, ký sinh trùng hoặc vi khuẩn). Theo một số phương án, chế phẩm, dược phẩm hoặc chất liên kết gần như không chứa nội độc tố. Theo một số phương án, chế phẩm, dược phẩm hoặc chất liên kết là chất vô trùng. Theo một số phương án nhất định, chế phẩm hoặc dược phẩm bao gồm chất liên kết liên kết đặc hiệu với vùng ngoại bào của cMET và chất pha loãng (ví dụ, nước muối đậm phosphat). Theo một số phương án nhất định, chế phẩm hoặc dược phẩm bao gồm chất liên kết liên kết đặc hiệu với vùng ngoại bào của cMET và tá dược, (ví dụ, natri xitrat dehydrat, hoặc polyoxyetylen-sorbitan-20 mono-oleat (polysorbat 80)).

Dược phẩm được mô tả ở đây có thể được bào chế để sử dụng cho đối tượng ở dạng và/hoặc lượng thích hợp bất kỳ theo liệu pháp mà trong đó chúng được sử dụng. Ví dụ, dược phẩm được bào chế để sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, bằng cách tiêm hoặc truyền), có thể có dạng hỗn dịch, dung dịch hoặc nhũ tương trong chất dẫn hệ dầu hoặc nước và dược phẩm có thể chứa chất bào chế, tá dược, chất phụ gia và/hoặc chất pha loãng như dung môi hệ nước hoặc không nước, chất đồng dung môi, dung dịch tạo

hỗn dịch, chất bảo quản, chất ổn định và hoặc chất phân tán. Theo một số phương án, dược phẩm thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể chứa một hoặc nhiều tá dược. Theo một số phương án, dược phẩm được làm đông khô thành dạng bột khô. Theo một số phương án, dược phẩm được làm đông khô thành dạng bột khô, bột này là thích hợp để hoàn nguyên bằng dung môi được dụng thích hợp (ví dụ, nước, nước muối, dung dịch đệm đẳng trương (ví dụ, PBS), và dung môi tương tự). Theo một số phương án nhất định, dạng hoàn nguyên của dược phẩm dạng đông khô là thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, sử dụng qua đường tĩnh mạch) cho động vật có vú.

Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả ở đây có thể được bào chế để sử dụng khu trú và có thể bao gồm một hoặc nhiều chất trong số chất kết dính và/hoặc chất làm trơn, glycol polyme, gelatin, bơ ca cao hoặc sáp hoặc chất béo thích hợp khác. Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả ở đây được đưa vào sản phẩm dùng khu trú chứa chất mang dùng khu trú thích hợp để sử dụng dược chất qua đường khu trú và bao gồm chất thích hợp bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án nhất định, dược phẩm dùng khu trú được bào chế để sử dụng chất liên kết từ miếng dán dùng khu trú.

Theo một số phương án nhất định, dược phẩm tối ưu sẽ được xác định bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này, ví dụ, phụ thuộc vào đường sử dụng dự định, dạng cung cấp và liều lượng mong muốn (ví dụ, xem tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences trên đây). Theo một số phương án nhất định, các dược phẩm này có thể ảnh hưởng đến trạng thái vật lý, độ ổn định, tốc độ giải phóng in vivo và tốc độ thanh thải in vivo của kháng thể theo sáng chế.

Theo một số phương án, chế phẩm, dược phẩm hoặc chất liên kết được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị cho đối tượng bị hoặc nghi ngờ bị rối loạn u hoặc bệnh ung thư. Theo một số phương án nhất định, chất liên kết hoặc dược phẩm được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị rối loạn u hoặc bệnh ung thư ở đối tượng, trong đó chất liên kết liên kết đặc hiệu với vùng ngoại bào của cMET của người. Theo một số phương án, nêu ở đây là phương pháp điều trị cho đối tượng bị hoặc nghi ngờ bị rối loạn u hoặc bệnh ung thư. Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị cho đối tượng bị hoặc nghi ngờ bị rối loạn u hoặc bệnh ung thư bao gồm việc cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của chế phẩm, dược phẩm hoặc chất liên kết được mô tả ở đây. Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị bao gồm cho tế bào (ví dụ, một hoặc nhiều tế

bào) của đối tượng tiếp xúc với lượng hữu hiệu điều trị của chế phẩm, dược phẩm hoặc chất liên kết được mô tả ở đây. Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị bao gồm cho tế bào (ví dụ, một hoặc nhiều tế bào) của đối tượng tiếp xúc với lượng hữu hiệu điều trị của chất liên kết liên kết đặc hiệu với phần ngoại bào của cMET của người, hoặc biến thể của nó. Tế bào của đối tượng thường là tế bào biểu hiện phần ngoại bào của cMET. Tế bào của đối tượng có thể được tìm thấy bên trong đối tượng (ví dụ, in vivo) hoặc bên ngoài đối tượng (ví dụ, in vitro hoặc ex vivo).

Chế phẩm, dược phẩm hoặc chất liên kết được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để điều trị rối loạn u hoặc bệnh ung thư thích hợp liên quan đến loại tế bào biểu hiện cMET. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về rối loạn u hoặc bệnh ung thư có thể được điều trị bằng phương pháp ở đây bao gồm bệnh caxinom phổi, bệnh caxinom vú, bệnh caxinom buồng trứng, bệnh caxinom thận, bệnh caxinom đại trực tràng, bệnh caxinom dạ dày, bệnh caxinom tuyến giáp, bệnh caxinom tụy, u nguyên bào thần kinh, hoặc bệnh caxinom tế bào vảy vùng đầu và cổ, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh sacôm, u trung biểu mô, u nguyên bào đệm, đa u tuyến, u melanin, bệnh caxinom tuyến tiền liệt và thực quản. Theo một số phương án nhất định, tế bào u bệnh ung thư hoặc rối loạn u có thể được phân tích nhanh để biểu hiện cMET bằng cách sử dụng chất liên kết kháng cMET thích hợp, hoặc chất liên kết mới được mô tả ở đây bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp (ví dụ, ELISA tế bào toàn phần, FAC, phân tích miễn dịch thích hợp bất kỳ, và phương pháp tương tự).

Phương pháp thích hợp bất kỳ để sử dụng chế phẩm, dược phẩm hoặc chất liên kết cho đối tượng có thể được sử dụng. Công thức chính xác và đường sử dụng của chế phẩm để dùng theo các phương pháp của sáng chế được mô tả ở đây có thể được chọn bởi mỗi bác sĩ điều trị theo tình trạng của bệnh nhân. Ví dụ, xem tài liệu: Fingl et al. 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics," Ch. 1, p. 1; được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Đường sử dụng thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng để sử dụng dược phẩm hoặc chất liên kết được mô tả ở đây. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về đường sử dụng bao gồm đường khu trú hoặc cục bộ (ví dụ, qua chân bì hoặc qua da, (ví dụ, trên da hoặc biểu bì), trong mắt hoặc trên mắt, trong mũi, qua niêm mạc, trong tai, bên trong tai (ví dụ, sau màng nhĩ)), đường ruột (ví dụ, được cung cấp qua đường dạ dày ruột, ví dụ, qua đường miệng (ví dụ, dưới dạng viên nén, viên nang, hạt, chất lỏng, nhũ tương, viên ngậm, hoặc tổ hợp của chúng), đường dưới lưỡi, bằng ống thông dạ dày,

đường trực tràng, và đường tương tự), bằng cách sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, đường tĩnh mạch, đường trong động mạch, trong cơ, trong màng bụng, trong chân bì, dưới da, trong khoang, trong sọ, trong khớp, trong khoảng không của khớp, trong tim, tiêm trong thể hang, trong vùng tổn thương (tiêm vào vùng tổn thương trên da), truyền trong xương (truyền vào tủy xương), trong vỏ (trong ống tủy), trong tử cung, trong âm đạo, trong bàng quang, trong dịch kính), đường tương tự hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, chế phẩm ở đây được cung cấp cho đối tượng. Đôi khi chế phẩm được cung cấp cho đối tượng để tự sử dụng hoặc để sử dụng cho đối tượng bởi người khác (ví dụ, người không thuộc giới y khoa). Ví dụ, chế phẩm được mô tả ở đây có thể được cung cấp theo chỉ định của người hành nghề y cho phép bệnh nhân sử dụng chế phẩm hoặc phương pháp điều trị được mô tả ở đây (ví dụ, kê đơn). Theo một ví dụ khác, chế phẩm có thể được cung cấp cho đối tượng trong đó đối tượng tự sử dụng chế phẩm qua đường miệng, đường tĩnh mạch hoặc bằng dụng cụ xông chẳng hạn.

Theo cách khác, có thể sử dụng chế phẩm để dùng theo các phương pháp của sáng chế theo cách khu trú hơn là cách toàn thân, ví dụ, bằng cách sử dụng trực tiếp cho da, niêm mạc hoặc vùng cần quan tâm để điều trị, bao gồm sử dụng chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc giải phóng chậm.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa chất liên kết có thể được sử dụng một mình (ví dụ, dưới dạng một thành phần hoạt tính (active ingredient: AI) hoặc ví dụ dưới dạng một thành phần có hoạt tính dược (active pharmaceutical ingredient: API)). Theo các phương án khác, dược phẩm chứa chất liên kết có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều AI/API bổ sung, ví dụ, dưới dạng hai chế phẩm riêng biệt hoặc dưới dạng một chế phẩm trong đó một hoặc nhiều AI/API bổ sung được trộn hoặc bào chế cùng với chất liên kết trong dược phẩm.

Dược phẩm có thể được sản xuất bằng cách thích hợp bất kỳ, bao gồm chẳng hạn phương pháp trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo viên bao đường, tán thành bột mịn, nhũ hóa, bao nang, bẫy hoặc dập viên.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa chất liên kết được sử dụng ở tần suất hoặc thời khoảng thích hợp nếu cần để thu được hiệu quả điều trị. Hiệu quả điều trị có thể được xác định bằng cách theo dõi số lượng, khả năng sống, khả năng sinh trưởng, phân bào, hoặc di căn của tế bào u hoặc ung thư ở đối tượng bị rối loạn u hoặc bệnh ung thư. Do đó, theo một số phương án nhất định, sự giảm số lượng, khả năng sống, khả năng sinh

trưởng, phân bào, hoặc di căn của tế bào u hoặc ung thư ở đối tượng được cho là có hiệu quả điều trị. Theo một số phương án, dược phẩm chứa chất liên kết có thể được sử dụng hàng giờ, một lần một ngày, hai lần một ngày, ba lần một ngày, bốn lần một ngày, năm lần một ngày, và/hoặc ở thời khoảng đều đặn, ví dụ, mỗi ngày, hai ngày một lần, ba lần một tuần, hàng tuần, hai tuần một lần, một lần một tháng và/hoặc đơn giản là ở tần suất hoặc thời khoảng cần thiết hoặc được khuyến cáo bởi người hành nghề y.

Theo một số phương án, lượng chất liên kết trong chế phẩm là lượng cần thiết để thu được hiệu quả điều trị. Theo một số phương án nhất định, lượng chất liên kết trong chế phẩm (ví dụ, dược phẩm) là lượng đủ để phòng ngừa, điều trị, làm giảm mức độ nặng, làm chậm sự khởi phát, và/hoặc làm giảm nhẹ triệu chứng của rối loạn u hoặc bệnh ung thư được dự định ở đây.

"Lượng hữu hiệu điều trị" để chỉ lượng đủ để thu được hiệu quả điều trị và/hoặc lượng cần thiết đủ để ngăn ngừa, điều trị, làm giảm mức độ nặng, làm chậm sự khởi phát, và/hoặc làm giảm nhẹ triệu chứng của rối loạn u hoặc bệnh ung thư. Theo một số phương án nhất định, "lượng hữu hiệu điều trị" để chỉ lượng đủ để chấm dứt quá trình sinh trưởng, và/hoặc làm chậm quá trình sinh trưởng của khối u hoặc bệnh ung thư. Theo một số phương án nhất định, "lượng hữu hiệu điều trị" để chỉ lượng đủ để ức chế quá trình sao chép, và/hoặc gây ra sự chết của một hoặc nhiều tế bào u. Việc xác định lượng hữu hiệu điều trị là thuộc khả năng của người có hiểu biết trong lĩnh vực này, đặc biệt là dựa vào phần mô tả chi tiết nêu ở đây.

Theo một số phương án, lượng chất liên kết trong chế phẩm là lượng ít nhất phải là lượng hữu hiệu điều trị và là lượng đủ thấp để làm giảm đến mức tối thiểu các phản ứng phụ không mong muốn. Lượng chính xác của chất liên kết hoặc hỗn hợp hoạt chất cần thiết sẽ thay đổi từ đối tượng này sang đối tượng khác, phụ thuộc vào tuổi, trọng lượng, và tình trạng chung của đối tượng, mức độ nặng của tình trạng được điều trị, và hỗn hợp cụ thể của các dược chất được sử dụng. Do đó, không phải lúc nào cũng có thể chỉ rõ lượng hữu hiệu điều trị chính xác để điều trị rối loạn u trong một nhóm các đối tượng khác nhau. Như đã biết rõ, liều cụ thể đối với bệnh nhân cho trước trong các điều kiện cụ thể và đối với bệnh cụ thể sẽ thường thay đổi, nhưng việc xác định lượng tối ưu trong mỗi trường hợp có thể được thực hiện dễ dàng bằng các quy trình đơn giản thông thường. Do đó, lượng hữu hiệu điều trị của chất liên kết sử dụng để điều trị rối loạn u có

thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng việc thử nghiệm thông thường.

Theo một số phương án nhất định, lượng chất liên kết trong chế phẩm được sử dụng ở lượng hoặc liều hữu hiệu điều trị thích hợp (ví dụ, ở lượng và nồng độ thích hợp, lượng này đôi khi phụ thuộc một phần vào đường sử dụng cụ thể). Theo một số phương án nhất định, chất liên kết (ví dụ, chất liên kết trong chế phẩm) có thể được sử dụng ở liều nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg (ví dụ, cho 1kg thể trọng của đối tượng) đến 500 mg/kg, 0,1 mg/kg đến 500 mg/kg, 0,1 mg/kg đến 400 mg/kg, 0,1mg/kg đến 300 mg/kg, 0,1 mg/kg đến 200 mg/kg, 0,1 mg/kg đến 150 mg/kg, 0,1 mg/kg đến 100 mg/kg, 0,1 mg/kg đến 75 mg/kg, 0,1 mg/kg đến 50 mg/kg, 0,1 mg/kg đến 25 mg/kg, 0,1 mg/kg đến 10 mg/kg, 0,1 mg/kg đến 5 mg/kg hoặc 0,1 mg/kg đến 1 mg/kg. Theo một số khía cạnh, lượng chất liên kết có thể là khoảng 10 mg/kg, 9 mg/kg, 8 mg/kg, 7 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg, 1 mg/kg, 0,9 mg/kg, 0,8 mg/kg, 0,7 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,2 mg/kg, hoặc 0,1 mg/kg. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu điều trị của chất liên kết nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 500 mg/kg, hoặc từ 1 mg/kg đến 300 mg/kg. Lượng thích hợp để sử dụng qua đường tĩnh mạch là đã biết rõ.

Theo một số phương án, chất liên kết được sử dụng để phát hiện cMET in vitro hoặc in vivo. Theo một số phương án, chất liên kết được sử dụng để phát hiện cMET trên bề mặt tế bào và/hoặc để xác định sự có mặt hoặc không có mặt của tế bào u (ví dụ, tế bào ác tính), trong đó tế bào này biểu hiện cMET. Theo một số phương án, chất liên kết được sử dụng để xác định xem đối tượng có rối loạn u hoặc bệnh ung thư hay không. Theo một số phương án, phương pháp phát hiện cMET bao gồm xác định sự có mặt hoặc không có mặt của cMET trên tế bào trong mẫu, (ví dụ, mẫu thu được trực tiếp hoặc gián tiếp từ đối tượng).

Phương pháp thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng để phát hiện và/hoặc định lượng sự có mặt, không có mặt và/hoặc lượng chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các phương pháp này có thể được tìm thấy trong tài liệu: Immunology, Werner Luttmann; Academic Press, 2006 và/hoặc Medical Detection and Quantification of Antibodies to Biopharmaceuticals: Practical and Applied Considerations, Michael G. Tovey; John Wiley & Sons, 12.7.2011. Ví dụ khác không làm giới hạn sáng chế về phương pháp có thể được sử dụng để phát

hiện và/hoặc định lượng sự có mặt, không có mặt và/hoặc lượng chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, bao gồm việc sử dụng thử nghiệm miễn dịch cạnh tranh, thử nghiệm miễn dịch không cạnh tranh, thử nghiệm thấm Westen, thử nghiệm miễn dịch phóng xạ, thử nghiệm hấp phụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA: enzyme linked immunosorbent assay), thử nghiệm ELISA cạnh tranh hoặc kiểu kẹp giữa, thử nghiệm miễn dịch kiểu kẹp giữa, thử nghiệm kết tủa miễn dịch, thử nghiệm miễn dịch phóng xạ, thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang, thử nghiệm miễn dịch protein A, phản ứng precipitin, phản ứng precipitin khuếch tán gel, thử nghiệm khuếch tán miễn dịch, thử nghiệm ngưng kết, thử nghiệm cố định bổ thể, thử nghiệm hóa mô miễn dịch, thử nghiệm thấm Western, thử nghiệm mô miễn dịch, thử nghiệm hóa học tế bào miễn dịch, thử nghiệm thấm điểm, thử nghiệm phân cực huỳnh quang, thử nghiệm gần đúng nhấp nháy, thử nghiệm huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất, phân tích IAsys, phân tích BIAcore, phương pháp tương tự hoặc tổ hợp của chúng.

Nếu cần, dược phẩm chứa lượng hoặc liều chất liên kết có thể được cung cấp trong dụng cụ dạng kit, vỉ đóng gói hoặc dụng cụ phân phối dược phẩm, chúng có thể chứa một hoặc nhiều liều chất liên kết. Vỉ này có thể có lớp mỏng bằng kim loại hoặc chất dẻo, như vỉ bấm. Vỉ đóng gói hoặc dụng cụ phân phối có thể đi kèm với hướng dẫn sử dụng. Vỉ đóng gói hoặc dụng cụ phân phối cũng có thể đi kèm với thông báo gắn với đồ chứa ở dạng được quy định bởi cơ quan chính phủ quy định việc sản xuất, sử dụng, hoặc buôn bán dược phẩm, thông báo này thể hiện sự chấp thuận của cơ quan chính phủ về dạng dược chất dùng cho người hoặc dùng trong thú y. Ví dụ, thông báo này có thể là nhãn được chấp thuận bởi Cơ quan quản lý dược phẩm và thực phẩm Mỹ về các thuốc kê đơn, hoặc tờ rơi sản phẩm được chấp thuận.

Theo một số phương án, kit hoặc vỉ đóng gói bao gồm lượng chất liên kết đủ để điều trị cho bệnh nhân trong thời gian 1 ngày đến 1 năm, 1 ngày đến 180 ngày, 1 ngày đến 120 ngày, 1 ngày đến 90 ngày, 1 ngày đến 60 ngày, 1 ngày đến 30 ngày, hoặc ngày hoặc số ngày bất kỳ trong khoảng này, 1 đến 4 giờ, 1 đến 12 giờ, hoặc 1 đến 24 giờ.

Kit tùy ý bao gồm nhãn sản phẩm hoặc tờ rơi chứa nội dung mô tả về thành phần hoặc hướng dẫn sử dụng in vitro, in vivo, hoặc ex vivo, của các thành phần trong đó. Hướng dẫn làm ví dụ bao gồm hướng dẫn về phương pháp chẩn đoán, quy trình điều trị hoặc chế độ điều trị. Theo một số phương án nhất định, kit bao gồm vật liệu đóng gói, vật liệu đóng gói để chỉ cấu trúc vật lý để chứa các thành phần của kit. Vật liệu đóng gói có

thể duy trì các thành phần này ở trạng thái vô trùng, và có thể được làm bằng vật liệu thường được sử dụng cho mục đích này (ví dụ, giấy, tấm sợi lượn sóng, thủy tinh, chất dẻo, lá kim loại mỏng, ampun, lọ, ống, v.v.). Nhãn sản phẩm hoặc tờ rơi bao gồm "vật liệu in" ví dụ, giấy hoặc bìa cactông, hoặc để riêng hoặc dán vào bộ phận, kit hoặc vật liệu đóng gói (ví dụ, hộp), hoặc dán vào ampun, ống hoặc lọ chứa thành phần của kit. Nhãn sản phẩm hoặc tờ rơi có thể còn bao gồm phương tiện đọc được bằng máy tính, đĩa quang như CD- hoặc DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, băng từ, hoặc phương tiện lưu trữ dùng điện như RAM và ROM hoặc sản phẩm lai giữa các sản phẩm này như phương tiện lưu trữ từ/quang, phương tiện FLASH hoặc thẻ nhớ. Nhãn sản phẩm hoặc tờ rơi có thể chứa thông tin để nhận dạng một hoặc nhiều thành phần trong đó, liều lượng, được lý học lâm sàng của (các) hoạt chất bao gồm cơ chế tác dụng, được động học (PK) và được lực học (PD). Nhãn sản phẩm hoặc tờ rơi có thể chứa thông tin để nhận biết nhà sản xuất, số lô, địa chỉ của nhà sản xuất, ngày, thông tin về tình trạng, rối loạn, bệnh hoặc triệu chứng được chỉ định mà thành phần của kit có thể được sử dụng. Nhãn sản phẩm hoặc tờ rơi có thể chứa hướng dẫn để bác sỹ điều trị hoặc đối tượng sử dụng một hoặc nhiều thành phần của kit trong phương pháp, quy trình điều trị hoặc chế độ điều trị. Hướng dẫn có thể chứa số lượng liều, tần suất hoặc thời gian sử dụng liều, và hướng dẫn thực hiện phương pháp, quy trình điều trị hoặc chế độ điều trị bất kỳ nêu ở đây. Do đó, kit theo sáng chế có thể còn bao gồm nhãn sản phẩm hoặc hướng dẫn thực hiện phương pháp và ứng dụng bất kỳ của sáng chế được mô tả ở đây. Nhãn sản phẩm hoặc tờ rơi có thể chứa thông tin về các tác dụng phụ có hại tiềm tàng và/hoặc cảnh báo.

Theo một số phương án nhất định, kit chứa một hoặc nhiều chất đối chứng chứa lượng đã biết của cMET. Theo một số phương án, kit bao gồm tế bào biểu hiện cMET. Tế bào trong kit có thể được duy trì trong điều kiện bảo quản thích hợp cho đến khi tế bào này sẵn sàng được sử dụng.

Theo một số phương án, kit là kit chẩn đoán chứa chất liên kết. Chất liên kết trong kit chẩn đoán có thể có dạng thích hợp bất kỳ. Theo một số phương án, kit chẩn đoán bao gồm chất liên kết và chất đánh dấu phát hiện được. Theo một số phương án nhất định, ví dụ, kit chẩn đoán chứa hoặc bao gồm que thử chứa các chất phản ứng cần thiết để thực hiện phương pháp theo sáng chế và để tạo ra kết quả so màu chẳng hạn, kết quả này có thể được so sánh với bảng màu hoặc đường cong chuẩn. Kit chẩn đoán cũng

có thể chứa các thành phần cần thiết để phát hiện chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, ví dụ kháng thể thứ cấp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Tạo kháng thể

Để tạo ra phản ứng kháng thể kháng cMET, chuột được gây miễn dịch bằng cMET-Fc hoặc peptit cMET như được mô tả trên Fig.1 và Fig.2. Theo một số phương án, peptit thu được từ các vùng quan tâm được chọn để gây miễn dịch. Fig.3 thể hiện ví dụ về vòng cấu trúc trên MET dẫn đến thiết kế peptit 3. Lách của chuột được gây miễn dịch được thu nhận và tế bào lách được dung hợp với tế bào dung hợp thích hợp để tạo ra tế bào lai bằng cách sử dụng quy trình chuẩn. Dòng tế bào lai được phân lập và môi trường tế bào lai được thử nghiệm về khả năng liên kết với MET và/hoặc về khả năng gây ra sự nhập nội bào của cMET đối với các dòng tế bào ung thư của người như được xác định bằng phương pháp đếm tế bào theo dòng (Fig.4). Kháng thể tế bào lai được chọn về khả năng của chúng gây phân huỷ MET (Fig.5) hoặc sự không có khả năng gây phosphoryl hoá ERK (Fig.6).

Các thử nghiệm bổ sung được thực hiện để chọn các kháng thể kháng-cMET lý tưởng. Ví dụ, kháng thể kháng cMet được thử nghiệm về khả năng phản ứng chéo giữa các loài bằng cách xác định khả năng của kháng thể liên kết với cMET của người, cMET của khỉ (ví dụ, *Macaca fascicularis*, tức là *Cynomolgus Macaque*), cMet của chuột và cMET của chuột nhắt như được xác định bằng ELISA (Fig.7 & bảng 1). Thời gian bán hủy in vivo và các đặc tính dược động học khác cũng được đánh giá (dữ liệu không được thể hiện). Hiệu lực và độ đặc hiệu của thể liên hợp kháng thể được chất (ADC) cũng được xác định đối với các dòng tế bào biểu hiện cMET ở mức cao, trung bình và âm tính bằng cách sử dụng kháng thể kháng cMet được liên hợp với MMAF) (Fig.9 và Fig.15, các bảng 11 và 12). ADC được thử nghiệm hiệu quả in vivo bằng cách sử dụng mô hình ghép khác loài MKN45.

Bảng 11

Xếp hạng in vitro	Kháng thể	Độc tính tế bào trung bình EC50, pM, tế bào SNU16 (Met trung bình)	Độc tính tế bào trung bình EC50, pM, tế bào SNU620 (Met cao)	KD liên kết Met (pM) SPR w/hMet-Fc	Mức độ phân huỷ Met (pM) MSD	Tăng sinh tế bào (tác dụng chủ vận), thử nghiệm ERK phospho	Khả năng phản ứng chéo		
							NHP	Chuột	Chuột nhắt
	5D5			800		có/mạnh	có	không	không
	ABF46	450	67	700	10000	không	có	không	không
1	F6B1P3D12	25	60	750	140	không	có	có	không
2	F6BP2D4	60	33	480	3000	không	có	không	không
2	F6B1P1E2	70	55	890	1920	Rất thấp	có	thấp	không
3	F6AP12F12	180	97	110	450	không	không thử nghiệm	không thử nghiệm	không thử nghiệm
3	F5P5B9	20	3	80	255	Rất thấp	có	không	không
3	F6AP8E2	351	102	160	7000	Rất thấp ở nồng độ cao	có	không	không
3	F6BP1H5/H6	80	63	340	3000	Có thể ở nồng độ cao	có	không	không

SPR=cộng hưởng plasmon bề mặt

MSD=thiết bị phát hiện quy mô vừa

NHP=động vật linh trưởng không phải người (tức là khỉ *Cynomolgus Macaque*)

5D5=chất chủ vận, đối chứng dương

ABF46=MET ADC, đối chứng dương

Ví dụ 2

Tóm tắt các đặc tính của chất liên kết đơn dòng nhân hóa được chọn

Chất liên kết đơn dòng nhân hoá và chuyển isotyp được tạo ra chứa các vùng CDR chuỗi nặng và vùng CDR chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng P3D12 của chuột nhắt. Mười sáu tổ hợp chuỗi nặng (HC) và chuỗi nhẹ (LC) khác nhau được thử nghiệm về độ

tan trong PBS, khả năng liên kết với cMET của người, khả năng liên kết với cMet của chuột, ái lực liên kết với cMet của người và chuột như được xác định bằng phương pháp cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR), sự có mặt của hoạt tính chủ vận và sự phân huỷ cMET được thông bào bằng thiết bị phát hiện quy mô vừa (MSD). Kết quả được nêu tóm tắt trong bảng 12 dưới đây.

Bảng 12

Xếp hạng	HC	LC	Dòng	Khả năng hoà tan trong PBS	ELISA hMET so với tế bào ban đầu	ELISA rMET so với tế bào ban đầu	vc-MMAF ADC IC50, pM, SNU-15 (n= 1)	SPR kD, nM, hMET-Fc	SPR kD, nM, rMET-Fc	pERK (chất chủ vận MET, MSD)	Mức độ phân huỷ MET có bằng với tế bào gốc không? (MSD)
	VH-abb/sdr	VL-abb/sdr	G2aka		0,9	1,1	352	0,9	26	âm tính	có
		VL-fra	G2akf		1,0	0,5	368	0,6	23	âm tính	có
		VL-ven	G2akv	không tan	1,6	1,3				âm tính	có
		VL-cdr	G2akc		1,3	0,7	382	0,7	38	âm tính	có
	VH-fra	VL-abb/sdr	G2fka		1,8	3,8				âm tính	có
3		VL-fra	G2fkf		1,7	1,4	266	0,4	30	âm tính	có
		VL-ven	G2fkv	không tan	1,7	1,2				âm tính	có
		VL-cdr	G2fkc		1,7	2,3				âm tính	có
	VH-ven	VL-abb/sdr	G2vka		0,9	2,7				âm tính	có
2		VL-fra	G2vkf		1,1	1,0	380	0,3	8	âm tính	có
		VL-ven	G2vkv	không tan	1,6	1,6				âm tính	có
		VL-cdr	G2vkc		1,1	1,9				âm tính	có
4	VH-cdr	VL-abb/sdr	G2cka		1,3	2,7	238	0,4	29	âm tính	có
1		VL-fra	G2ckf		0,7	0,9	302	0,3	7	âm tính	có
		VL-ven	G2ckv	không tan	1,1	1,0				âm tính	có
		VL-cdr	G2ckc		1,0	2,0	169	0,9	31	âm tính	có
	P3D12 thể khảm						249	0,7	30		
	P3D12 của chuột nhắt						42	0,9	16		

Ví dụ 3

Đối tượng người có nhiều khối caxinom di căn có kích thước bằng hoặc lớn hơn 2cm xuất hiện trong gan và phổi. Tiến hành sinh thiết để xác định xem tế bào caxinom có biểu hiện cMET trên bề mặt tế bào của chúng không. Sự biểu hiện cMET trên bề mặt tế bào được khẳng định từ kết quả sinh thiết.

Đối tượng người được sử dụng chất liên kết liên kết đặc hiệu với vùng ngoại bào của cMET của người. Chất liên kết tùy ý bao gồm vùng hằng định chuỗi nặng kapa và IgG1 của người, vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 41 và các vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO:98. Chất liên kết có thể được sử dụng ở liều 30 mg/kg, đường tĩnh mạch, với thể tích 300ml trong thời gian 2 giờ, một lần một ngày trong sáu tuần. Sự có mặt, kích thước và khả năng sống của khối u được xác định bằng cách sinh thiết theo dõi và siêu âm. Đối tượng được xác định là thuyên giảm sau sáu tuần điều trị.

Ví dụ 4

Đối tượng người có nhiều khối caxinom di căn có kích thước bằng hoặc lớn hơn 2cm xuất hiện trong gan và phổi. Tiến hành sinh thiết để xác định xem tế bào caxinom có biểu hiện cMET trên bề mặt tế bào của chúng không. Sự biểu hiện cMET trên bề mặt tế bào được khẳng định từ kết quả sinh thiết.

Đối tượng người được sử dụng chất liên kết liên kết đặc hiệu với vùng ngoại bào của cMET của người. Chất liên kết tùy ý bao gồm vùng hằng định chuỗi nặng kapa và IgG2a của người, vùng biến đổi chuỗi nhẹ nhân hóa của SEQ ID NO: 48 và vùng biến đổi chuỗi nặng nhân hóa của SEQ ID NO: 107. Chất liên kết tùy ý được liên hợp với MMAF. Chất liên kết được sử dụng ở liều 1 mg/kg, đường tĩnh mạch, với thể tích 300ml trong thời gian 2 giờ, một lần một ngày trong sáu tuần. Sự có mặt, kích thước và khả năng sống của khối u được xác định bằng cách sinh thiết theo dõi và siêu âm. Đối tượng được xác định là thuyên giảm sau sáu tuần điều trị.

Ví dụ 5

Trình tự cMET

SEQ ID NO: 109 (cMET của người - UniProtKB - P08581 (MET_người)) *gốc E168 và N375 được in đậm và gạch chân.

MKAPAVLAPGILVLLFTLVQRSNGECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQN
VILHEHHIFLGATNYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPQCDCSSKANLSG
GVWKDNINMALVVDITYYDDQLISCGSVNRGTCQRHVFPNHTADIQSEVHCIFS

PQIEEPSQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRFINFFVGNTINSSYFPDHPLHSISVRRLK
 ETKDGMFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNNFIYFLTVQRETLDQTFHT
 RIIRFCSINSGLHSEMPLECILTEKRKKRSTKKEVFNILQAAYVSKPGAQLARQ
 IGASLNDLILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFPKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQ
 HFYGNHEHCFNRLLRNSSGCEARRDEYRTEFTTALQRVDLFMGQFSEVLLTSI
 STFIKGLTIANLGTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHTLNQ
 NGYTLVITGKKITKIPLNGLGCRHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVRSEECLS
 GTWTQQICLPAIYKVFPNSAPLEGGTRLTICGWDFGFRNNKFDLKKTRVLLGNE
 SCTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYSTFSYVDPVITSISPK
 YGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPAQTISTEFA
 VKLKIDLANRETSIFSREDPIVYEHPTKSFISGGSTITGVGKNLNSVSVPRMVIN
 VHEAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYFDLI
 YVHNPFVKPFKPMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGKNSCENIHLHS
 EAVLCTVPNDLLKLNSLNIEWKQAISSTVLGKVIVQPDQNFGLIAGVVSISTAL
 LLLLGFFLWLKKRKQIKDLGSELVRYDARVHTPHLDRLVSARSVSPTTEMVSNE
 SVDYRATFPEDQFPNSSQNGSCRQVQYPLTDMSPILTSGDSDISSPLLQNTVHIDL
 SALNPELVQAVQHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGKKIHCAYK
 SLNRITDIGEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVLPMKHGDLRN
 FIRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNCMLDEKFTVKV
 ADFGLARDMYDKEYYSVHNKTGAKLPVKWMALESQTQKFTTKSDVWSFGVL
 LWELMTRGAPPYPDVNTFDITVYLLQGRLLQPEYCPDPLYEVMLKCWHPKAE
 MRPSFSELVSRISAIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVAPYPSLLSSEDNADDEVDT
 RPASFWETS

SEQ ID NO: 110 (cMET của chuột-UniProtKB - P97523 (MET_chuột))

MKAPTALAPGILLLLLTLAQRSHGECKEALVKSEMNVMKYQLPNFTAETPIHN
 VVLPGHHIYLGATNYIYVLNDKDLQKVSEFKTGPVVEHPDCFPQCDCSSKANVS
 GGVWKDNVNMALLVDITYYDDQLISCGSVNRGTCQRHVLPPDNAADIQSEVHC
 MFSPLAEEESGQCPDCVVSALGAKVLLSEKDRFINFFVGNTINSSYPPDYSLHSIS
 VRRLKETQDGFKFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYIHAFESNHFIYFLTVQKETLDA
 QTFHTRIIRFCSVDSGLHSEMPLECILTEKRRKRSTREEVFNILQAAYVSKPGA
 NLAKQIGASPYDDILYGVFAQSKPDSAEPMNRSVCAFPKYVNDFFNKIVNKNN

VRCLQHFYGPNHEHCFNRTLRLNSSGCEVRSDEYRTEFTTALQRVDLFMGRLNH
VLLTSISTFIKGDLTIANLGTSEGRFMQVVLSTAHFTPHVNFLLDSTPVSPEVIVE
HPSNQNGYTLVVTGKKITKIPLNGLGCGHFQSCSQCLSPYFIQCGWCHNRCVHS
NECPSGTWTQEICLPAVYKVFPTSAPLEGGTMLTICGWDFGFKKNNKFDLRKTK
VLLGNESCTLTLESTTNTLKCTVGPAMSEHFNVSVIVSNSRETTQYSAFSYVDP
VITSISPRYGPHAGGTLLTLTGKYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSDSILECYTPGH
TVSAEFPVKLKIDLADRVTSSFSYREDPVVSEIHPTKSFISGGSTITGIGKNLNSVST
PKLVIEVHDVGVNYTVACQHRSSSEIICCTTPSLRQLDLQLPLKTKAFFLLDGILS
KHFDLTYVHDPMFKPFKEKPMISMGNENNVVEIKGDDIDPEAVKGEVLKVGKNSC
ENLHWHSEALLCTVPSDLLKLNGGELNIEWKQAVSSTVLGKVIVQPDQNFAGLII
GAVSISVVLLVSGFLFLWLRKRKHKDLGSELVRYDARVHTPHLDRLVSARSVSP
TTEMVSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGACRQVQYLLTDLSPILTSGDSDISSPLL
QNTVHIDLSALNPELVQAVPHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDSDG
KKIHCAVKSLNRITDIEEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPVLVLPY
MKHGDRLNFIRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLVSCKFVHRDLAARNCML
DEKFTVKVADFGGLARDMYDKEYYSVHNKTGAKLPVKWMALESQTQKFTTKS
DVWSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITIYLLQGRRLQPEYCPDALYEVMLK
CWHPKAEMRPSVSELVSRISIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVAPYPSLLPSQD
NIDGEANT

SEQ ID NO: 111 (cMET chuột nhắt - UniProtKB - P16056 (MET_chuột nhắt))

MKAPTVLAPGILVLLLSLVQRSHGECKEALVKSEMNVMKYLQPNFTAETPIQN
VVLHGHHIYLGATNYIYVLNDKDLQKVSEFKTGVPVLEHPDCLPCRDCSSKANSS
GGVWKDNINMALLVDITYDDQLISCGSVNRGTCQRHVLPPDNSADIQSEVHCM
FSPEEESGQCPDCVVSALGAKVLLSEKDRFINFFVGNTINSSYPGYSLSISVRRL
KETQDGFKFLTDQSYIDVLPEFLDSYPIKYIHAFESNHFIYFLTVQKETLDAQTFHT
RIIRFCSVDSGLHSYMEMPLECILTEKRRKRSTREEVFNILQAAVYSKPGANLAKQ
IGASPSDDILFGVFAQSKPDSAEPVNRSVCAFPKIVYVNDFFNKIVNKNVVRCLQ
HFYGPNHEHCFNRTLRLNSSGCEARSDEYRTEFTTALQRVDLFMGRLNQVLLTSI
STFIKGDLTIANLGTSEGRFMQVVLSTAHFTPHVNFLLDSTPVSPEVIVEHPSNQ
NGYTLVVTGKKITKIPLNGLGCGHFQSCSQCLSPYFIQCGWCHNQCVRFDECPS
GTWTQEICLPAVYKVFPTSAPLEGGTVLTICGWDFGFRKNNKFDLRKTKVLLGN

ESCTLTLSESTTNMLKCTVGPAMSEHFNVSVIISNSRETTQYSAFSYVDPVITSISPR
 YGPQAGGTLLTLTGKYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSDSILECYTPAQTTSEFP
 VKLKIDLANRETSSFSYREDPVVYIEIHPKTSFISGGSTITGIGKTLNSVSLPKLVIDV
 HEVGVNYTVACQHRSNSEIICCTTPSLKQLGLQLPLKTKAFFLLDGILSKHFDLTY
 VHNPVFEPFEKPVMISMGNENVVEIKGNNIDPEAVKGEVLKVGNNQSCESLHWHS
 GAVLCTVPSDLLKLNSELNIEWKQAVSSTVLGKVIVQPDQNFAGLIIGAVSISVVV
 LLLSGLFLWMRKRKHKDLGSELVRYDARVHTPHLDRLVSARSVSPTTEMVSNES
 VDYRATFPEDQFPNSSQNGACRQVQYPLTDLSPILTSGDSDISSPLLQNTVHIDLS
 ALNPELVQAVQHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGKKIHC AVKS
 LNRITDIEEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVL P YMKHGD LRNF
 IRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNCMLDEKFTVKVA
 DFGLARDMYDKEYYSVHNKTGAKLPVKWMALESQTQKFTTKSDVWSFGVLL
 WELMTRGAPPYPDVNTFDITIYLLQGRLLQPEYCPDALYEVMLKCWHPKAEM
 RPSFSELVSRISIFSTFIGEHYVHV NATYVNVKCVAPYPSLLPSQDNIDGEGNT

SEQ ID NO: 112 (cMET của chó)

MKAPAVLAPGILVLLFTLVQKSYGECKEALVKSEMNVMNKYQLPNFTAETPIQN
 VVLHKHHIYLGAVNYIYVLNDKDLQKVAEYKTGPVLEHPDCSPCQDCSHKANL
 SGGVWEDNINMALLVDITYDDQLISCGSVHRGTCQRHILPPSNIADIQSEVHCM
 YSSQADEEPSQCPDCVVSALGTKVLISEKDRFINFFVGNTINSSDHPDHSLSISVR
 RLKETQDGFKFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNHFIYFLTVQRETLD AQT
 FHTRIIRFCSVDSGLHSEMPLECILTEKRRKRSTREEVFNILQAAYVSKPGAHL
 AKQIGANLNDDILYGVFAQSKPDSAEPMNRS AVCAFPKIYVNEFFNKIVNKNNV
 RCLQHFYGPNEHC FNRTL LRNSSGCEARNDEYRTEFTTALQRVDLFMGQFNQV
 LLTSISTFIKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRLSTPHVNFRLD SHPV SPEAIVEH
 PLNQNGYTLVVTGKKITRIPLNGLGCEHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDRCVHL
 EECPTGAWTQEVCLPAIYEVFPTSAPLEGGTVLTVCGWDFGFRNNKFDLKKTK
 VFLGNESCTLTLSESTTNMLKCTVGP AVNEHFNISIIISNGRGTAQYSTFSYVDPIIT
 SISPSYGPKNGGTLLTLTGKYLNSGNSRHISMGGKTCTLKSVSDSILECYTPAQAT
 ATEFPIKLIKIDLANREMNSFSYQEDPIVYAIHPTKSFISGGSTITAVGKNLNSVSVL
 RMVIDVHETRNF TVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGIHSK
 YFDLIYVHNPVFKPFEKPVMISIGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNNKSCETI

YSDSKAVLCKVPNDLLKLNNELNIEWKQAVSSTVLGKVIVQPDQNFTGLIAGVIS
 ISTIVLLLLGLFLWLKRKKQIKDLGSELVRYDARVHTPHLDRLVSARSVSPTTEM
 VSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGSCRQVQYPLTDLSPMLTSGDSDISSPLLQNT
 VHIDLSALNPVELVQAVQHVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDKKI
 HCAVKSLNRITDIGEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPVVLPYMK
 HGDLRNFIRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNCMLDE
 KFTVKVADFGLARDMYDKEYYSVHNKTGAKLPVKWMALESQTQKFTTKSDV
 WSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITVYLLQGRRLQPEYCPDPLYEVMLKC
 WHPRAELRPSFSELVSRISAIFSTFIGEHYVHV NATYVNVKCVAPYPSLLSSQDNI
 DGEGDT

SEQ ID NO: 113 (cMET của *Macaca mulatta*, Rhesus – trình tự đối chiếu NCBI:
 NP_001162100.1)

MKAPAVLVPGILVLLFTLVQRSNGECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETAION
 VILHEHHIFLGATNYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFCQDCSSKANLSG
 GVWKDNINMALVVDITYYDDQLISCGSVNRGTCQRHVFPNHHTADIQSEVHCIFS
 PQIEEPNQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRFINFFVGNTINSSYFPHHPLHSISVRRLK
 ETKDGFMTLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYIHAFESNNFIYFLTVQRETLNAQTFHT
 RIIRFCSLNSGLHSEMPLECILTEKRKKRSTKKEVFNILQAAYVSKPGAQLAR
 QIGASLNDLILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFPKYVNDFFNKIVNKNVRCCL
 QHFYGNHEHCFNRLLRNSSGCEARRDEYRAEFTTALQRVDLFGMGQFSEVLLT
 SISTFVKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLD SHPVSPEVIVEHPL
 NQNGYTLVVTGKKITKIPLNGLGCRHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVRSEE
 CPSGTWTQQICLPAIYKVFPSTAPLEGGTRLTICGWDFGFRNNKFDLKKTRVLL
 GNESCTLTLESTMTLTKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYSTFSYVDPIITSI
 SPKYGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPAQTIST
 EFAVKLKIDLANRETSIFS YREDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLHSVSVPRM
 VINVHEAGRNF TVACQHRSNSEIICCTPSLQQNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYF
 DLIYVHNPFVKPFKPMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGKNKSCENIH
 LHSEAVLCTVPNDLLKLNSSELNIEWKQAISSTVLGKVIVQPDQNFTGLIAGVVSISI
 ALLLLLGLFLWLKKRKQIKDLGSELVRYDARVHTPHLDRLVSARSVSPTTEMVS
 NESVDYRATFPEDQFPNSSQNGSCRQVQYPLTDMSPILTSGDSDISSPLLQNTVHI

DLSALNPQLVQAVQHVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGKKIHCA
 VKSLNRITDIGEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVLPLYMKHGD
 LRNFIRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLAASKKFVHRDLAARNCMLDEKFT
 VKVADFGGLARDMYDKEYYSVHNKTGAKLPVKWMALESQTQKFTTKSDVWSF
 GVLLWELMTRGAPPYDPVNTFDITVYLLQGRRLQPEYCPDPLYEVMLKCWHP
 KAEMRPSFSELVSRISAIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVAPYPSLLSSEDNADDE
 VDT

Ví dụ 6

Các phương án

A1. chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, trong đó chất liên kết này chứa CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3, mỗi vùng độc lập được chọn từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ được chọn từ bảng 4 hoặc bảng 5.

A2. chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, trong đó chất liên kết chứa vùng CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3, mỗi vùng độc lập được chọn từ vùng biến đổi chuỗi nặng được chọn từ bảng 9 hoặc bảng 10.

A3. chất liên kết liên kết đặc hiệu với cMET, hoặc một phần của nó, trong đó chất liên kết chứa (i) CDR-L1, CDR-L2 và CDR-L3, mỗi vùng độc lập được chọn từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ được chọn từ bảng 4 hoặc bảng 5 và (ii) CDR-H1, CDR-H2 và CDR-H3, mỗi vùng độc lập được chọn từ vùng biến đổi chuỗi nặng được chọn từ bảng 9 hoặc bảng 10.

A4. chất liên kết liên kết đặc hiệu với CMET, hoặc một phần của nó, trong đó chất liên kết bao gồm ba vùng CDR của vùng biến đổi chuỗi nhẹ được chọn từ các vùng CDR nêu trong các bảng 1, 2 và 3, và ba vùng CDR của vùng biến đổi chuỗi nặng được chọn từ các vùng CDR nêu trong các bảng 4, 5 và 6.

A5. chất liên kết liên kết đặc hiệu với CMET, hoặc một phần của nó, trong đó chất liên kết chứa CDR-L1 được chọn từ bảng 1, CDR-L2 được chọn từ bảng 2, CDR-L3 được chọn từ bảng 3, CDR-H1 được chọn từ bảng 4, CDR-H2 được chọn từ bảng 5 và CDR-H3 được chọn từ bảng 6.

A6. chất liên kết liên kết đặc hiệu với CMET, hoặc một phần của nó, trong đó chất liên kết chứa CDR-L1 giống ít nhất 80% với vùng CDR được chọn từ bảng 1, CDR-L2 giống ít nhất 80% với vùng CDR được chọn từ bảng 2, CDR-L3 giống ít nhất 80% với vùng CDR được chọn từ bảng 3, CDR-H1 giống ít nhất 80% với vùng CDR được chọn từ bảng

4, CDR-H2 giống ít nhất 80% với vùng CDR được chọn từ bảng 5 và CDR-H3 giống ít nhất 80% với vùng CDR được chọn từ bảng 6.

A7. Chất liên kết theo phương án bất kỳ trong số các phương án A1 đến A6, trong đó chất liên kết là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp.

A8. Dược phẩm chứa:

chất liên kết theo phương án bất kỳ trong số các phương án A1 đến A7; và tá dược, chất pha loãng, chất phụ gia hoặc chất mang dược dụng.

A9. Dược phẩm theo phương án A8, trong đó chất liên kết chứa vùng hằng định của IgG₁, IgG₂, IgG₃, hoặc IgG₄.

A10. Dược phẩm theo phương án A8 hoặc A9, trong đó chất liên kết chứa vùng hằng định của IgD, IgE, IgA hoặc IgM.

A11. Dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án A8 đến A10, trong đó chất liên kết được nhân hoá.

B1. Kháng thể đơn dòng tái tổ hợp chứa:

vùng CDR-L1 giống ít nhất 80% với vùng CDR được chọn từ bảng 1, CDR-L2 giống ít nhất 80% với vùng CDR được chọn từ bảng 2, CDR-L3 giống ít nhất 80% với vùng CDR được chọn từ bảng 3, CDR-H1 giống ít nhất 80% với vùng CDR được chọn từ bảng 4, CDR-H2 giống ít nhất 80% với vùng CDR được chọn từ bảng 5 và CDR-H3 giống ít nhất 80% với vùng CDR được chọn từ bảng 6, trong đó kháng thể này liên kết đặc hiệu với vùng ngoại bào của cMET của người.

B2. Kháng thể theo phương án B1, trong đó kháng thể này được nhân hoá, dạng khám hoặc được ghép CDR.

C1. Chất liên kết kháng thể, dược phẩm hoặc kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án A1 đến A11, B1, và B2, dùng để điều trị rối loạn u hoặc bệnh ung thư ở đối tượng.

Toàn bộ nội dung của mỗi bằng độc quyền sáng chế, đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế, tài liệu công bố hoặc tài liệu tham chiếu hoặc tài liệu được viện dẫn trong bản mô tả này được kết hợp bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp có xung đột, phần mô tả, kể cả các định nghĩa, sẽ quyết định.

Việc trích dẫn bằng độc quyền sáng chế, đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế, công bố hoặc tài liệu bất kỳ khác không phải là sự thừa nhận rằng tài liệu bất kỳ nêu

trên là tài liệu đối chứng thích hợp, và cũng không là sự thừa nhận bất kỳ về nội dung hoặc ngày của các tài liệu hoặc công bố này.

Nếu không được định nghĩa theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật sử dụng ở đây có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của sáng chế. Mặc dù phương pháp và vật liệu tương tự hoặc tương đương với phương pháp và vật liệu được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong việc thực hành hoặc thử nghiệm sáng chế, phương pháp và vật liệu thích hợp được mô tả ở đây.

Tất cả các dấu hiệu được bộc lộ ở đây có thể được kết hợp theo cách kết hợp bất kỳ. Mỗi dấu hiệu được bộc lộ trong bản mô tả có thể được thay bằng dấu hiệu khác nhằm mục đích giống hệt, tương đương hoặc tương tự. Do đó, nếu không được chỉ rõ theo cách khác, các dấu hiệu được bộc lộ (ví dụ, kháng thể) là ví dụ về nhóm các dấu hiệu tương đương hoặc tương tự.

Như được sử dụng ở đây, tất cả các giá trị bằng số hoặc khoảng giá trị bằng số bao gồm các số nguyên trong khoảng này và các phân đoạn giá trị hoặc số nguyên trong khoảng này nếu ngữ cảnh không chỉ rõ theo cách khác. Ngoài ra, khi một danh sách giá trị được mô tả ở đây (ví dụ, khoảng 50%, 60%, 70%, 80%, 85% hoặc 86%), danh sách này bao gồm tất cả các giá trị trung gian và thập phân của nó (ví dụ, 54%, 85,4%). Ví dụ, khi nói mức độ giống lớn hơn hoặc bằng 80% sẽ bao gồm 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% v.v., cũng như 81,1%, 81,2%, 81,3%, 81,4%, 81,5%, ..., 82,1%, 82,2%, 82,3%, 82,4%, 82,5%, v.v..

Khi nói tới một số nguyên cùng với từ bỏ nghĩa lớn hơn hoặc nhỏ hơn sẽ bao gồm số bất kỳ lớn hơn hoặc nhỏ hơn số tham chiếu này một cách tương ứng. Ví dụ, nói tới nhỏ hơn 100, bao gồm 99, 98, 97, v.v., tất cả các giá trị giảm cho tới số một (1); và nhỏ hơn 10, bao gồm 9, 8, 7, v.v., tất cả các giá trị giảm cho tới số một (1).

Như được sử dụng ở đây, tất cả các giá trị hoặc khoảng bằng số bao gồm các phân đoạn giá trị và số nguyên nằm trong khoảng này và phân đoạn các số nguyên nằm trong khoảng này nếu ngữ cảnh không chỉ rõ theo cách khác. Ví dụ, nói tới khoảng giá trị số như 1 đến 10 bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, cũng như 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, v.v.. Do đó, nói tới khoảng 1 đến 50 bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, v.v. lên tới 50 và kể cả 50, cũng như 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, v.v., 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, v.v..

Nói tới một dãy các khoảng bao gồm các khoảng kết hợp các giá trị biên của các khoảng khác nhau trong dãy này. Ví dụ, dãy các khoảng 1-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-75, 75-100, 100-150, 150-200, 200-250, 250-300, 300-400, 400-500, 500-750, 750-1000, 1000-1500, 1500-2000, 2000-2500, 2500-3000, 3000-3500, 3500-4000, 4000-4500, 4500-5000, 5500-6000, 6000-7000, 7000-8000, hoặc 8000-9000, bao gồm các khoảng 10-50, 50-100, 100-1000, 1000-3000, 2000-4000, v.v..

Các cải biến có thể được thực hiện đối với phần nêu trên mà không đi chệch khỏi các khía cạnh cơ bản của sáng chế. Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết đáng kể dựa vào một hoặc nhiều phương án cụ thể, người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng các thay đổi có thể được thực hiện đối với các phương án được bộc lộ cụ thể trong đơn này, nhưng các cải biến và cải tiến này là thuộc phạm vi và tinh thần của sáng chế.

Nói chung, sáng chế được bộc lộ ở đây bằng cách sử dụng cách nói khẳng định để mô tả các phương án và khía cạnh khác nhau. Cụ thể, sáng chế còn bao gồm các phương án trong đó đối tượng cụ thể được loại bỏ hoàn toàn hoặc một phần, như các chất hoặc vật liệu, bước và điều kiện thực hiện phương pháp hoặc quy trình. Ví dụ, theo một số phương án nhất định, hoặc khía cạnh của sáng chế, vật liệu và/hoặc các bước của phương pháp được loại bỏ. Do đó, ngay cả khi sáng chế nói chung không được thể hiện ở đây là sáng chế không chứa các khía cạnh không được loại bỏ tuyệt đối theo sáng chế, tuy nhiên chúng được bộc lộ ở đây.

Sáng chế được mô tả theo cách minh họa ở đây thích hợp là có thể được thực hiện khi không có mặt (các) thành phần bất kỳ không được bộc lộ cụ thể ở đây. Ví dụ, trong mỗi trường hợp ở đây, thuật ngữ bất kỳ trong số các thuật ngữ "chứa", "chủ yếu bao gồm" và "bao gồm" có thể được thay bằng một trong hai thuật ngữ còn lại. Các thuật ngữ và cụm từ này được sử dụng để mô tả và không làm giới hạn sáng chế, và việc sử dụng thuật ngữ và cụm từ này không làm loại trừ các dấu hiệu tương đương bất kỳ được thể hiện và mô tả hoặc các phần của nó, và các cải biến khác nhau có thể được thực hiện trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ ở dạng số ít có thể để chỉ một hoặc nhiều thành phần mà nó bỏ nghĩa (ví dụ, "chất phản ứng" có thể để chỉ một hoặc nhiều chất phản ứng) nếu ngữ cảnh không chỉ rõ là một trong số các thành phần này hoặc nhiều hơn một thành phần này được mô tả. Thuật ngữ "khoảng" như được sử dụng ở đây để chỉ giá trị trong khoảng 10% của thông số được nói tới (tức là cộng hoặc trừ 10%), và việc sử dụng thuật ngữ "khoảng" ở đầu của một dãy giá trị bỏ nghĩa cho mỗi giá trị này (tức là "khoảng 1, 2

và 3" để chỉ khoảng 1, khoảng 2 và khoảng 3). Ví dụ, trọng lượng "khoảng 100g" có thể bao gồm trọng lượng nằm trong khoảng từ 90g đến 110g. Thuật ngữ, "gần như" như được sử dụng ở đây để chỉ từ bỏ nghĩa cho giá trị để chỉ nghĩa "ít nhất 95%", "ít nhất 96%", "ít nhất 97%", "ít nhất 98%", hoặc "ít nhất 99%" và có thể bao gồm 100%. Ví dụ, chế phẩm gần như không chứa X có thể chứa X với lượng nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 4%, nhỏ hơn 3%, nhỏ hơn 2%, hoặc nhỏ hơn 1%, và/hoặc X có thể không có mặt hoặc không phát hiện được trong chế phẩm này.

Do đó, cần hiểu rằng mặc dù giải pháp theo sáng chế đã được bộc lộ cụ thể bằng các phương án đại diện và các dấu hiệu tùy ý, việc cải biến và thay đổi các khái niệm được bộc lộ ở đây có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này, và cải biến và thay đổi này được cho là thuộc phạm vi của giải pháp này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chất liên kết bao gồm:

CDR-L1 được chọn từ các SEQ ID NO: 1-15,

CDR-L2 được chọn từ các SEQ ID NO: 16-25,

CDR-L3 được chọn từ các SEQ ID NO: 26-36,

CDR-H1 được chọn từ các SEQ ID NO: 50-61,

CDR-H2 được chọn từ các SEQ ID NO: 62-78, và

CDR-H3 được chọn từ các SEQ ID NO: 79-93

trong đó chất liên kết liên kết đặc hiệu với vùng ngoại bào của yếu tố chuyển đổi trung mô biểu mô (cMET - mesenchymal epithelial transition factor).

2. Chất liên kết theo điểm 1, trong đó chất liên kết là kháng thể, hoặc đoạn liên kết của nó.

3. Chất liên kết theo điểm 2, trong đó chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) chất liên kết bao gồm:

CDR-L1 của SEQ ID NO: 1 hoặc 2,

CDR-L2 của SEQ ID NO: 16 hoặc 17,

CDR-L3 của SEQ ID NO: 26 hoặc 27,

CDR-H1 của SEQ ID NO: 50 hoặc 51,

CDR-H2 của SEQ ID NO: 62 hoặc 53, và

CDR-H3 của SEQ ID NO: 79 hoặc 80;

(ii) chất liên kết bao gồm:

CDR-L1 của SEQ ID NO: 3 hoặc 4,

CDR-L2 của SEQ ID NO: 18 hoặc 19,

CDR-L3 của SEQ ID NO: 28 hoặc 29,

CDR-H1 của SEQ ID NO: 52 hoặc 53,

CDR-H2 của SEQ ID NO: 64 hoặc 65, và

CDR-H3 của SEQ ID NO: 81 hoặc 82;

(iii) chất liên kết bao gồm:

CDR-L1 của SEQ ID NO: 5 hoặc 6,

CDR-L2 của SEQ ID NO: 20 hoặc 21,

CDR-L3 của SEQ ID NO: 30 hoặc 31,

CDR-H1 của SEQ ID NO: 54 hoặc 55,

CDR-H2 của SEQ ID NO: 66 hoặc 67, và

CDR-H3 của SEQ ID NO: 83 hoặc 84;

(iv) chất liên kết bao gồm:

CDR-L1 của SEQ ID NO: 7 hoặc 8,

CDR-L2 của SEQ ID NO: 22 hoặc 23,

CDR-L3 của SEQ ID NO: 34 hoặc 35,

CDR-H1 của SEQ ID NO: 56 hoặc 57,

CDR-H2 của SEQ ID NO: 68 hoặc 69, và

CDR-H3 của SEQ ID NO: 85 hoặc 86;

(v) chất liên kết bao gồm:

CDR-L1 của SEQ ID NO: 9 hoặc 10,

CDR-L2 của SEQ ID NO: 24 hoặc 25,

CDR-L3 của SEQ ID NO: 34 hoặc 35,

CDR-H1 của SEQ ID NO: 58 hoặc 59,

CDR-H2 của SEQ ID NO: 70 hoặc 71, và

CDR-H3 của SEQ ID NO: 87 hoặc 88;

(vi) chất liên kết bao gồm:

CDR-L1 của SEQ ID NO: 11 hoặc 12,

CDR-L2 của SEQ ID NO: 24 hoặc 25,

CDR-L3 của SEQ ID NO: 34 hoặc 35,

CDR-H1 của SEQ ID NO: 58 hoặc 59,

CDR-H2 của SEQ ID NO: 74 hoặc 75, và

CDR-H3 của SEQ ID NO: 90 hoặc 91; và

(vii) chất liên kết bao gồm:

CDR-L1 của SEQ ID NO: 11 hoặc 12,

CDR-L2 của SEQ ID NO: 24 hoặc 25,

CDR-L3 của SEQ ID NO: 34 hoặc 35,

CDR-H1 của SEQ ID NO: 58 hoặc 59,

CDR-H2 của SEQ ID NO: 72 hoặc 73, và

CDR-H3 của SEQ ID NO: 88 hoặc 89.

4. Chất liên kết theo điểm 3, trong đó

CDR-L1 là SEQ ID NO: 9 hoặc 10,

CDR-L2 là SEQ ID NO: 24 hoặc 25,
 CDR-L3 là SEQ ID NO: 34 hoặc 35,
 CDR-H1 là SEQ ID NO: 58 hoặc 59,
 CDR-H2 là SEQ ID NO: 70 hoặc 71, và
 CDR-H3 là SEQ ID NO: 87 hoặc 88.

5. Chất liên kết theo điểm 2, trong đó chất liên kết bao gồm chuỗi nhẹ có trình tự được chọn từ các SEQ ID NO: 46-49.
6. Chất liên kết theo điểm 2, trong đó chất liên kết bao gồm chuỗi nặng có trình tự được chọn từ các SEQ ID NO: 105-108.
7. Chất liên kết theo điểm 2, trong đó chất liên kết này có chuỗi nhẹ có trình tự được chọn từ các SEQ ID NO: 46-49 mà bao gồm từ không đến năm sự cải biến axit amin được chọn từ sự thêm axit amin, sự loại bỏ axit amin và sự thế axit amin và chuỗi nặng có trình tự được chọn từ các SEQ ID NO: 105-108 mà bao gồm từ không đến năm sự cải biến axit amin được chọn từ sự thêm axit amin, sự loại bỏ axit amin và sự thế axit amin.
8. Chất liên kết theo điểm 7, trong đó chất liên kết có chuỗi nhẹ có trình tự bao gồm SEQ ID NO: 47 và chuỗi nặng có trình tự bao gồm SEQ ID NO: 108.
9. Chất liên kết theo điểm 7, trong đó chất liên kết có chuỗi nhẹ có trình tự bao gồm SEQ ID NO: 47 và chuỗi nặng có trình tự bao gồm SEQ ID NO: 106.
10. Chất liên kết theo điểm 7, trong đó chất liên kết có chuỗi nhẹ có trình tự bao gồm SEQ ID NO: 47 và chuỗi nặng có trình tự bao gồm SEQ ID NO: 105.
11. Chất liên kết theo điểm 1, trong đó chất liên kết gây ra sự nhập nội của cMET trên tế bào ung thư của người.
12. Chất liên kết theo điểm 1, trong đó chất liên kết gây ra sự suy thoái của cMET trên tế bào ung thư của người.
13. Chất liên kết theo điểm 1, trong đó chất liên kết chứa tác nhân kháng khối u.
14. Chế phẩm chứa chất liên kết thứ nhất là chất liên kết theo điểm 3, và chất liên kết thứ hai mà không liên kết đặc hiệu với cMET.

15. Chế phẩm theo điểm 14, trong đó chất liên kết thứ nhất là chất liên kết mà liên kết đặc hiệu với vùng ngoại bào của cMET và chất liên kết thứ hai được liên hợp với chất liên kết thứ nhất.
16. Dược phẩm chứa chất liên kết theo điểm 1, và tá dược dược dụng, chất pha loãng dược dụng, chất phụ gia dược dụng hoặc chất mang dược dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> MITSUBISHI-TANABE PHARMA CORPORATION

<120> Chất liên kết đơn dòng Cmet, thể liên hợp được chất của chúng và sử dụng chúng

<130> 673513

<150> US 62/401,428

<151> 2016-09-29

<160> 113

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 1

Arg	Ser	Ser	Gln	Thr	Ile	Val	His	Gly	Thr	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Glu
1					5					10					15

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 2

Gln	Thr	Ile	Val	His	Gly	Thr	Gly	Asn	Thr	Tyr
1				5					10	

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 3

Lys	Ala	Ser	Glu	Asn	Val	Gly	Thr	Tyr	Val	Ser
1				5					10	

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 4

Glu	Asn	Val	Gly	Thr	Tyr
1				5	

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 5

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser	Ile	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu
1				5					10					15	

Ala

<210> 6
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 6

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Asn Gln Lys Asn Tyr
 1 5 10

<210> 7
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 7

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Thr Leu Ala
 1 5 10

<210> 8
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 8

Glu Asn Ile Tyr Asn Thr
 1 5

<210> 9
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 9

Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn Tyr Leu Tyr
 1 5 10

<210> 10
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 10

Ser Ser Val Thr Ser Asn Tyr
 1 5

<210> 11
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 11

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Tyr
 1 5 10

<210> 12
 <211> 7
 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 12

Ser Ser Val Ser Ser Asn Tyr
1 5

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> đặc điểm khác

<222> (7)..(7)

<223> Xaa có thể là Ser hoặc Thr

<400> 13

Ser Ala Ser Ser Ser Val Xaa Ser Asn Tyr Leu Tyr
1 5 10

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 14

Gln Ser Val Thr Ser Asn Tyr
1 5

<210> 15

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 15

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Asn Tyr Leu Tyr
1 5 10

<210> 16

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 16

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 17

<400> 17

000

<210> 18

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 18

Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 19

<400> 19
000

<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 20

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 21

<400> 21
000

<210> 22
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 22

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp
1 5

<210> 23

<400> 23
000

<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 24

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 25

<400> 25
000

<210> 26
<211> 20
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 26

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
1 5 10 15

Glu Ile Lys Arg
20

<210> 27
<211> 9

<212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 27

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 28
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 28

Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
 1 5 10 15

Glu Leu Lys Arg
 20

<210> 29
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 29

Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 30
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 30

Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
 1 5 10 15

Glu Leu Lys

<210> 31
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 31

Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 32
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 32

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 1 5 10 15

Glu Ile Lys

<210> 33
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 33

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 34
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 34

His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
 1 5 10 15

Glu Ile Lys

<210> 35
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 35

His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
 1 5

<210> 36
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa có thể là His, Gln hoặc Gly

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa có thể là Trp, Ser hoặc Tyr

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa có thể là Ser hoặc Tyr

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa có thể là Ser hoặc Thr

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (8)..(8)

<223> Xaa có thể là Pro hoặc Leu

<400> 36

Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Tyr Pro Xaa Thr
1 5

<210> 37

<211> 113

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 37

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Ile Val His Gly
20 25 30

Thr Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 38

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 38

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 39
<211> 114
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 39

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Ile Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Thr Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

Lys Arg

<210> 40
<211> 110
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 40

Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser
1 5 10 15

Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr
20 25 30

Asn Thr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu
35 40 45

Leu Val Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu
65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr
85 90 95

Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 41
<211> 109
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 41

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 42
<211> 109
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 42

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 43
<211> 109
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 43

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 44
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> đặc điểm khác
<222> (38)..(38)
<223> Xaa có thể là His hoặc Gln

<220>
<221> đặc điểm khác
<222> (61)..(61)
<223> Xaa có thể là Ala hoặc Arg

<400> 44

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Xaa Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35

40

45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Xaa Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 45

<211> 109

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi nhẹ nhân hóa

<400> 45

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 46

<211> 109

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi nhẹ nhân hóa

<400> 46

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Trp
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 47
<211> 109
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ nhân hóa

<400> 47

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 48
<211> 109
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ nhân hóa

<400> 48

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 49
<211> 109
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ nhân hóa

<400> 49

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 50

Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Asn	Tyr	Gly	Val	Asn
1				5					10

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 51

Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Asn	Tyr	Gly
1				5			

<210> 52

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 52

Gly	Phe	Asn	Ile	Asn	Asp	Tyr	Phe	Met	His
1				5					10

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 53

Phe	Asn	Ile	Asn	Asp	Tyr	Phe
1				5		

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 54

Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Met	Ser
1				5					10

<210> 55

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 55

Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr
1				5			

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 56

Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Asn	Met	Asp
1				5					10

<210> 57
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 57

Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn
 1 5

<210> 58
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 58

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His
 1 5 10

<210> 59
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 59

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5

<210> 60
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa có thể là Asp hoặc Ser

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa có thể là Asn hoặc Trp

<400> 60

Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr Xaa
 1 5

<210> 61
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa có thể là Tyr hoặc Phe

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa có thể là Asp hoặc Ser

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa có thể là Asn, Trp hoặc Tyr

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa có thể là His hoặc Ser

<400> 61

Gly Xaa Thr Phe Thr Xaa Tyr Xaa Met Xaa
 1 5 10

<210> 62
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 62

Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 63
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 63

Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr
 1 5

<210> 64
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 64

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 65
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 65

Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Thr
 1 5

<210> 66
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 66

Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Lys Tyr Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 67
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 67

Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr
 1 5 10

<210> 68
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 68

Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 69
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 69

Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr
 1 5

<210> 70
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 70

Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Asp

<210> 71
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 71

Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr
 1 5

<210> 72
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 72

Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Asp

<210> 73
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 73

Ile Asn Pro Ser Thr Asp Tyr Thr
 1 5

<210> 74
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 74

Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Asp Tyr Ile Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Asp

<210> 75
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 75

Ile Asn Pro Ser Thr Asp Tyr Ile
 1 5

<210> 76
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (8)..(8)
 <223> xaa có thể là Ile hoặc Thr

<400> 76

Ile Asn Pro Ser Thr Asp Tyr Xaa
 1 5

<210> 77
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa có thể là Tyr hoặc Asp
 <220>

<221> đặc điểm khác
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa có thể là Lys hoặc Asn

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa có thể là Asn hoặc Tyr

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa có thể là Thr hoặc Ile

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa có thể là Ala hoặc Asn

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa có thể là Gln hoặc Lys

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (17)..(17)
 <223> Xaa có thể là Gly hoặc Asp

<400> 77

Xaa Ile Xaa Pro Ser Thr Asp Xaa Xaa Glu Tyr Xaa Gln Lys Phe Xaa
 1 5 10 15

Xaa

<210> 78
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 78

Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 79
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 79

Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 80
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 80

Asp Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 81

<211> 18
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 81

Cys Ala Arg Gly Gly Asn Tyr Leu Arg Glu Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met
 1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 82
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 82

Arg Gly Gly Asn Tyr Leu Arg Glu Ser Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10 15

<210> 83
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 83

Cys Ser Lys Asp Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 84
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 84

Asp Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 85
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 85

Arg Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met
 1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 86
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 86

Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10 15

<210> 87
 <211> 13
 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 87

Cys Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 88

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 88

Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 89

<211> 13

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 89

Cys Val Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 90

<211> 13

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 90

Cys Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Phe Pro Leu Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 91

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 91

Arg Ser Tyr Gly Asn Phe Pro Leu Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 92

<211> 13

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<221> đặc điểm khác

<222> (2)..(2)

<223> Xaa có thể là Ala hoặc Val

<220>

<221> đặc điểm khác

<222> (8)..(8)

<223> Xaa có thể là Phe hoặc Tyr

<400> 92

Cys Xaa Arg Ser Tyr Gly Asn Xaa Pro Leu Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 93
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<220>
 <221> đặc điểm khác
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa có thể là Phe hoặc Tyr

<400> 93
 Arg Ser Tyr Gly Asn Xaa Pro Leu Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 94
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 94
 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80

Lys Met Glu Thr Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 95
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 95
 Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Lys Tyr Ser Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Lys Asp Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 96
<211> 127
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 96

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
1 5 10 15

Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
20 25 30

Asn Asp Tyr Phe Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
35 40 45

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Asp
50 55 60

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Asn Tyr Leu Arg Glu Ser Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 97
<211> 127
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 97

Val Leu Ser Glu Val Leu Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
1 5 10 15

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
20 25 30

Thr Asp Tyr Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
35 40 45

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn
50 55 60

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Arg Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Arg Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 98
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 98

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 99
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 99

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 100

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 100

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 101

<211> 119
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 101

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Val Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 102
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 102

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Asp Tyr Ile Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Gly Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Phe Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 103
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> đặc điểm khác
<222> (23)..(23)
<223> Xaa có thể là Lys hoặc Arg

<220>
<221> đặc điểm khác
<222> (46)..(46)
<223> Xaa có thể là Glu hoặc Asp

<220>
<221> đặc điểm khác
<222> (52)..(52)
<223> Xaa có thể là Lys hoặc Asn

<220>
<221> đặc điểm khác
<222> (57)..(57)
<223> Xaa có thể là Tyr hoặc Asn

<220>
<221> đặc điểm khác
<222> (58)..(58)
<223> Xaa có thể là Thr hoặc Ile

<220>
<221> đặc điểm khác
<222> (77)..(77)
<223> Xaa có thể là Ser hoặc Thr

<220>
<221> đặc điểm khác
<222> (97)..(97)
<223> Xaa có thể là Ala hoặc Val

<220>
<221> đặc điểm khác
<222> (103)..(103)
<223> Xaa có thể là Tyr hoặc Phe

<400> 103

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Xaa Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Xaa Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Xaa Pro Ser Thr Asp Xaa Xaa Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Xaa Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Xaa Arg Ser Tyr Gly Asn Xaa Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 104
<211> 119
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng nhân hóa

<400> 104

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 105
<211> 119
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng nhân hóa

<400> 105

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Glv Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Asn Leu Ile Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 106

<211> 119

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Chuỗi nặng nhân hóa

<400> 106

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 107

<211> 119
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nặng nhân hóa

<400> 107

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Met
 35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 108
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Chuỗi nặng nhân hóa

<400> 108

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Lys Pro Ser Thr Asp Asn Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Gly Asn Tyr Pro Leu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 109
<211> 1390
<212> PRT
<213> người hiện đại

<400> 109

Met Lys Ala Pro Ala Val Leu Ala Pro Gly Ile Leu Val Leu Leu Phe
1 5 10 15

Thr Leu Val Gln Arg Ser Asn Gly Glu Cys Lys Glu Ala Leu Ala Lys
20 25 30

Ser Glu Met Asn Val Asn Met Lys Tyr Gln Leu Pro Asn Phe Thr Ala
35 40 45

Glu Thr Pro Ile Gln Asn Val Ile Leu His Glu His His Ile Phe Leu
50 55 60

Gly Ala Thr Asn Tyr Ile Tyr Val Leu Asn Glu Glu Asp Leu Gln Lys
65 70 75 80

Val Ala Glu Tyr Lys Thr Gly Pro Val Leu Glu His Pro Asp Cys Phe
85 90 95

Pro Cys Gln Asp Cys Ser Ser Lys Ala Asn Leu Ser Gly Gly Val Trp
100 105 110

Lys Asp Asn Ile Asn Met Ala Leu Val Val Asp Thr Tyr Tyr Asp Asp
115 120 125

Gln Leu Ile Ser Cys Gly Ser Val Asn Arg Gly Thr Cys Gln Arg His
130 135 140

Val Phe Pro His Asn His Thr Ala Asp Ile Gln Ser Glu Val His Cys
145 150 155 160

Ile Phe Ser Pro Gln Ile Glu Glu Pro Ser Gln Cys Pro Asp Cys Val
165 170 175

Val Ser Ala Leu Gly Ala Lys Val Leu Ser Ser Val Lys Asp Arg Phe
180 185 190

Ile Asn Phe Phe Val Gly Asn Thr Ile Asn Ser Ser Tyr Phe Pro Asp
195 200 205

His Pro Leu His Ser Ile Ser Val Arg Arg Leu Lys Glu Thr Lys Asp

210 215 220
 Gly Phe Met Phe Leu Thr Asp Gln Ser Tyr Ile Asp Val Leu Pro Glu
 225 230 235 240
 Phe Arg Asp Ser Tyr Pro Ile Lys Tyr Val His Ala Phe Glu Ser Asn
 245 250 255
 Asn Phe Ile Tyr Phe Leu Thr Val Gln Arg Glu Thr Leu Asp Ala Gln
 260 265 270
 Thr Phe His Thr Arg Ile Ile Arg Phe Cys Ser Ile Asn Ser Gly Leu
 275 280 285
 His Ser Tyr Met Glu Met Pro Leu Glu Cys Ile Leu Thr Glu Lys Arg
 290 295 300
 Lys Lys Arg Ser Thr Lys Lys Glu Val Phe Asn Ile Leu Gln Ala Ala
 305 310 315 320
 Tyr Val Ser Lys Pro Gly Ala Gln Leu Ala Arg Gln Ile Gly Ala Ser
 325 330 335
 Leu Asn Asp Asp Ile Leu Phe Gly Val Phe Ala Gln Ser Lys Pro Asp
 340 345 350
 Ser Ala Glu Pro Met Asp Arg Ser Ala Met Cys Ala Phe Pro Ile Lys
 355 360 365
 Tyr Val Asn Asp Phe Phe Asn Lys Ile Val Asn Lys Asn Asn Val Arg
 370 375 380
 Cys Leu Gln His Phe Tyr Gly Pro Asn His Glu His Cys Phe Asn Arg
 385 390 395 400
 Thr Leu Leu Arg Asn Ser Ser Gly Cys Glu Ala Arg Arg Asp Glu Tyr
 405 410 415
 Arg Thr Glu Phe Thr Thr Ala Leu Gln Arg Val Asp Leu Phe Met Gly
 420 425 430
 Gln Phe Ser Glu Val Leu Leu Thr Ser Ile Ser Thr Phe Ile Lys Gly
 435 440 445
 Asp Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gly Thr Ser Glu Gly Arg Phe Met Gln
 450 455 460
 Val Val Val Ser Arg Ser Gly Pro Ser Thr Pro His Val Asn Phe Leu
 465 470 475 480
 Leu Asp Ser His Pro Val Ser Pro Glu Val Ile Val Glu His Thr Leu
 485 490 495
 Asn Gln Asn Gly Tyr Thr Leu Val Ile Thr Gly Lys Lys Ile Thr Lys

500										505					510				
Ile	Pro	Leu	Asn	Gly	Leu	Gly	Cys	Arg	His	Phe	Gln	Ser	Cys	Ser	Gln				
		515					520					525							
Cys	Leu	Ser	Ala	Pro	Pro	Phe	Val	Gln	Cys	Gly	Trp	Cys	His	Asp	Lys				
	530					535					540								
Cys	Val	Arg	Ser	Glu	Glu	Cys	Leu	Ser	Gly	Thr	Trp	Thr	Gln	Gln	Ile				
545					550					555					560				
Cys	Leu	Pro	Ala	Ile	Tyr	Lys	Val	Phe	Pro	Asn	Ser	Ala	Pro	Leu	Glu				
				565					570					575					
Gly	Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Ile	Cys	Gly	Trp	Asp	Phe	Gly	Phe	Arg	Arg				
			580					585					590						
Asn	Asn	Lys	Phe	Asp	Leu	Lys	Lys	Thr	Arg	Val	Leu	Leu	Gly	Asn	Glu				
		595					600					605							
Ser	Cys	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Glu	Ser	Thr	Met	Asn	Thr	Leu	Lys	Cys				
	610					615					620								
Thr	Val	Gly	Pro	Ala	Met	Asn	Lys	His	Phe	Asn	Met	Ser	Ile	Ile	Ile				
625					630					635					640				
Ser	Asn	Gly	His	Gly	Thr	Thr	Gln	Tyr	Ser	Thr	Phe	Ser	Tyr	Val	Asp				
				645					650					655					
Pro	Val	Ile	Thr	Ser	Ile	Ser	Pro	Lys	Tyr	Gly	Pro	Met	Ala	Gly	Gly				
			660					665					670						
Thr	Leu	Leu	Thr	Leu	Thr	Gly	Asn	Tyr	Leu	Asn	Ser	Gly	Asn	Ser	Arg				
	675						680					685							
His	Ile	Ser	Ile	Gly	Gly	Lys	Thr	Cys	Thr	Leu	Lys	Ser	Val	Ser	Asn				
	690					695					700								
Ser	Ile	Leu	Glu	Cys	Tyr	Thr	Pro	Ala	Gln	Thr	Ile	Ser	Thr	Glu	Phe				
705					710					715					720				
Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Ile	Asp	Leu	Ala	Asn	Arg	Glu	Thr	Ser	Ile	Phe				
				725					730					735					
Ser	Tyr	Arg	Glu	Asp	Pro	Ile	Val	Tyr	Glu	Ile	His	Pro	Thr	Lys	Ser				
			740					745					750						
Phe	Ile	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Ile	Thr	Gly	Val	Gly	Lys	Asn	Leu	Asn				
	755						760					765							
Ser	Val	Ser	Val	Pro	Arg	Met	Val	Ile	Asn	Val	His	Glu	Ala	Gly	Arg				
	770					775					780								
Asn	Phe	Thr	Val	Ala	Cys	Gln	His	Arg	Ser	Asn	Ser	Glu	Ile	Ile	Cys				

785		790		795		800
Cys Thr Thr Pro	Ser 805	Leu Gln Gln Leu	Asn 810	Leu Gln Leu	Pro	Leu Lys 815
Thr Lys Ala Phe	Phe 820	Met Leu Asp	Gly 825	Ile Leu Ser Lys	Tyr 830	Phe Asp
Leu Ile Tyr Val	His	Asn Pro Val	Phe 840	Lys Pro Phe	Glu 845	Lys Pro Val
Met Ile Ser Met	Gly	Asn Glu	Asn 855	Val Leu Glu	Ile 860	Lys Gly Asn Asp
Ile Asp Pro Glu	Ala Val	Lys Gly Glu	Val	Leu Lys Val	Gly	Asn Lys 880
Ser Cys Glu Asn	Ile 885	His Leu His	Ser	Glu 890	Ala Val	Leu Cys Thr Val 895
Pro Asn Asp	Leu 900	Leu Lys Leu	Asn	Ser 905	Glu Leu Asn	Ile Glu Trp Lys 910
Gln Ala Ile	Ser 915	Ser Thr Val	Leu 920	Gly Lys Val	Ile Val	Gln Pro Asp 925
Gln Asn Phe Thr	Gly	Leu Ile	Ala 935	Gly Val Val	Ser 940	Ile Ser Thr Ala
Leu Leu Leu Leu	Leu	Gly 950	Phe Phe Leu	Trp Leu	Lys 955	Lys Arg Lys Gln 960
Ile Lys Asp Leu	Gly 965	Ser Glu Leu	Val	Arg Tyr Asp	Ala Arg	Val His 975
Thr Pro His	Leu 980	Asp Arg Leu	Val	Ser 985	Ala Arg Ser	Val Ser Pro Thr 990
Thr Glu Met Val	Ser	Asn Glu	Ser 1000	Val Asp Tyr Arg	Ala 1005	Thr Phe Pro
Glu Asp	Gln 1010	Phe Pro Asn	Ser 1015	Ser Gln Asn	Gly	Ser Cys Arg Gln 1020
Val Gln Tyr	Pro	Leu Thr	Asp 1030	Met Ser Pro	Ile	Leu Thr Ser Gly 1035
Asp Ser	Asp 1040	Ile Ser Ser	Pro 1045	Leu Leu Gln	Asn	Thr Val His Ile 1050
Asp Leu	Ser 1055	Ala Leu Asn	Pro 1060	Glu Leu Val	Gln	Ala Val Gln His 1065
Val Val	Ile	Gly Pro Ser	Ser	Leu Ile Val	His Phe	Asn Glu Val

1070	1075	1080
Ile Gly 1085	Arg Gly His Phe Gly 1090	Cys Val Tyr His Gly Thr Leu Leu 1095
Asp Asn 1100	Asp Gly Lys Lys Ile 1105	His Cys Ala Val Lys Ser Leu Asn 1110
Arg Ile 1115	Thr Asp Ile Gly Glu 1120	Val Ser Gln Phe Leu Thr Glu Gly 1125
Ile Ile 1130	Met Lys Asp Phe Ser 1135	His Pro Asn Val Leu Ser Leu Leu 1140
Gly Ile 1145	Cys Leu Arg Ser Glu 1150	Gly Ser Pro Leu Val Val Leu Pro 1155
Tyr Met 1160	Lys His Gly Asp Leu 1165	Arg Asn Phe Ile Arg Asn Glu Thr 1170
His Asn 1175	Pro Thr Val Lys Asp 1180	Leu Ile Gly Phe Gly Leu Gln Val 1185
Ala Lys 1190	Gly Met Lys Tyr Leu 1195	Ala Ser Lys Lys Phe Val His Arg 1200
Asp Leu 1205	Ala Ala Arg Asn Cys 1210	Met Leu Asp Glu Lys Phe Thr Val 1215
Lys Val 1220	Ala Asp Phe Gly Leu 1225	Ala Arg Asp Met Tyr Asp Lys Glu 1230
Tyr Tyr 1235	Ser Val His Asn Lys 1240	Thr Gly Ala Lys Leu Pro Val Lys 1245
Trp Met 1250	Ala Leu Glu Ser Leu 1255	Gln Thr Gln Lys Phe Thr Thr Lys 1260
Ser Asp 1265	Val Trp Ser Phe Gly 1270	Val Leu Leu Trp Glu Leu Met Thr 1275
Arg Gly 1280	Ala Pro Pro Tyr Pro 1285	Asp Val Asn Thr Phe Asp Ile Thr 1290
Val Tyr 1295	Leu Leu Gln Gly Arg 1300	Arg Leu Leu Gln Pro Glu Tyr Cys 1305
Pro Asp 1310	Pro Leu Tyr Glu Val 1315	Met Leu Lys Cys Trp His Pro Lys 1320
Ala Glu 1325	Met Arg Pro Ser Phe 1330	Ser Glu Leu Val Ser Arg Ile Ser 1335
Ala Ile	Phe Ser Thr Phe Ile	Gly Glu His Tyr Val His Val Asn

1340 1345 1350
 Ala Thr Tyr Val Asn Val Lys Cys Val Ala Pro Tyr Pro Ser Leu
 1355 1360 1365
 Leu Ser Ser Glu Asp Asn Ala Asp Asp Glu Val Asp Thr Arg Pro
 1370 1375 1380
 Ala Ser Phe Trp Glu Thr Ser
 1385 1390
 <210> 110
 <211> 1382
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 110
 Met Lys Ala Pro Thr Ala Leu Ala Pro Gly Ile Leu Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ala Gln Arg Ser His Gly Glu Cys Lys Glu Ala Leu Val Lys
 20 25 30
 Ser Glu Met Asn Val Asn Met Lys Tyr Gln Leu Pro Asn Phe Thr Ala
 35 40 45
 Glu Thr Pro Ile His Asn Val Val Leu Pro Gly His His Ile Tyr Leu
 50 55 60
 Gly Ala Thr Asn Tyr Ile Tyr Val Leu Asn Asp Lys Asp Leu Gln Lys
 65 70 75 80
 Val Ser Glu Phe Lys Thr Gly Pro Val Val Glu His Pro Asp Cys Phe
 85 90 95
 Pro Cys Gln Asp Cys Ser Ser Lys Ala Asn Val Ser Gly Gly Val Trp
 100 105 110
 Lys Asp Asn Val Asn Met Ala Leu Leu Val Asp Thr Tyr Tyr Asp Asp
 115 120 125
 Gln Leu Ile Ser Cys Gly Ser Val Asn Arg Gly Thr Cys Gln Arg His
 130 135 140
 Val Leu Pro Pro Asp Asn Ala Ala Asp Ile Gln Ser Glu Val His Cys
 145 150 155 160
 Met Phe Ser Pro Leu Ala Glu Glu Glu Ser Gly Gln Cys Pro Asp Cys
 165 170 175
 Val Val Ser Ala Leu Gly Ala Lys Val Leu Leu Ser Glu Lys Asp Arg
 180 185 190
 Phe Ile Asn Phe Phe Val Gly Asn Thr Ile Asn Ser Ser Tyr Pro Pro
 195 200 205

Asp Tyr Ser Leu His Ser Ile Ser Val Arg Arg Leu Lys Glu Thr Gln
 210 215 220
 Asp Gly Phe Lys Phe Leu Thr Asp Gln Ser Tyr Ile Asp Val Leu Pro
 225 230 235 240
 Glu Phe Arg Asp Ser Tyr Pro Ile Lys Tyr Ile His Ala Phe Glu Ser
 245 250 255
 Asn His Phe Ile Tyr Phe Leu Thr Val Gln Lys Glu Thr Leu Asp Ala
 260 265 270
 Gln Thr Phe His Thr Arg Ile Ile Arg Phe Cys Ser Val Asp Ser Gly
 275 280 285
 Leu His Ser Tyr Met Glu Met Pro Leu Glu Cys Ile Leu Thr Glu Lys
 290 295 300
 Arg Arg Lys Arg Ser Thr Arg Glu Glu Val Phe Asn Ile Leu Gln Ala
 305 310 315 320
 Ala Tyr Val Ser Lys Pro Gly Ala Asn Leu Ala Lys Gln Ile Gly Ala
 325 330 335
 Ser Pro Tyr Asp Asp Ile Leu Tyr Gly Val Phe Ala Gln Ser Lys Pro
 340 345 350
 Asp Ser Ala Glu Pro Met Asn Arg Ser Ala Val Cys Ala Phe Pro Ile
 355 360 365
 Lys Tyr Val Asn Asp Phe Phe Asn Lys Ile Val Asn Lys Asn Asn Val
 370 375 380
 Arg Cys Leu Gln His Phe Tyr Gly Pro Asn His Glu His Cys Phe Asn
 385 390 395 400
 Arg Thr Leu Leu Arg Asn Ser Ser Gly Cys Glu Val Arg Ser Asp Glu
 405 410 415
 Tyr Arg Thr Glu Phe Thr Thr Ala Leu Gln Arg Val Asp Leu Phe Met
 420 425 430
 Gly Arg Leu Asn His Val Leu Leu Thr Ser Ile Ser Thr Phe Ile Lys
 435 440 445
 Gly Asp Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gly Thr Ser Glu Gly Arg Phe Met
 450 455 460
 Gln Val Val Leu Ser Arg Thr Ala His Phe Thr Pro His Val Asn Phe
 465 470 475 480
 Leu Leu Asp Ser Tyr Pro Val Ser Pro Glu Val Ile Val Glu His Pro
 485 490 495

Ser Asn Gln Asn Gly Tyr Thr Leu Val Val Thr Gly Lys Lys Ile Thr
 500 505 510
 Lys Ile Pro Leu Asn Gly Leu Gly Cys Gly His Phe Gln Ser Cys Ser
 515 520 525
 Gln Cys Leu Ser Pro Pro Tyr Phe Ile Gln Cys Gly Trp Cys His Asn
 530 535 540
 Arg Cys Val His Ser Asn Glu Cys Pro Ser Gly Thr Trp Thr Gln Glu
 545 550 555 560
 Ile Cys Leu Pro Ala Val Tyr Lys Val Phe Pro Thr Ser Ala Pro Leu
 565 570 575
 Glu Gly Gly Thr Met Leu Thr Ile Cys Gly Trp Asp Phe Gly Phe Lys
 580 585 590
 Lys Asn Asn Lys Phe Asp Leu Arg Lys Thr Lys Val Leu Leu Gly Asn
 595 600 605
 Glu Ser Cys Thr Leu Thr Leu Ser Glu Ser Thr Thr Asn Thr Leu Lys
 610 615 620
 Cys Thr Val Gly Pro Ala Met Ser Glu His Phe Asn Val Ser Val Ile
 625 630 635 640
 Val Ser Asn Ser Arg Glu Thr Thr Gln Tyr Ser Ala Phe Ser Tyr Val
 645 650 655
 Asp Pro Val Ile Thr Ser Ile Ser Pro Arg Tyr Gly Pro His Ala Gly
 660 665 670
 Gly Thr Leu Leu Thr Leu Thr Gly Lys Tyr Leu Asn Ser Gly Asn Ser
 675 680 685
 Arg His Ile Ser Ile Gly Gly Lys Thr Cys Thr Leu Lys Ser Val Ser
 690 695 700
 Asp Ser Ile Leu Glu Cys Tyr Thr Pro Gly His Thr Val Ser Ala Glu
 705 710 715 720
 Phe Pro Val Lys Leu Lys Ile Asp Leu Ala Asp Arg Val Thr Ser Ser
 725 730 735
 Phe Ser Tyr Arg Glu Asp Pro Val Val Ser Glu Ile His Pro Thr Lys
 740 745 750
 Ser Phe Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Gly Ile Gly Lys Asn Leu
 755 760 765
 Asn Ser Val Ser Thr Pro Lys Leu Val Ile Glu Val His Asp Val Gly
 770 775 780

Val Asn Tyr Thr Val Ala Cys Gln His Arg Ser Ser Ser Glu Ile Ile
 785 790 795 800
 Cys Cys Thr Thr Pro Ser Leu Arg Gln Leu Asp Leu Gln Leu Pro Leu
 805 810 815
 Lys Thr Lys Ala Phe Phe Leu Leu Asp Gly Ile Leu Ser Lys His Phe
 820 825 830
 Asp Leu Thr Tyr Val His Asp Pro Met Phe Lys Pro Phe Glu Lys Pro
 835 840 845
 Val Met Ile Ser Met Gly Asn Glu Asn Val Val Glu Ile Lys Gly Asp
 850 855 860
 Asp Ile Asp Pro Glu Ala Val Lys Gly Glu Val Leu Lys Val Gly Asn
 865 870 875 880
 Lys Ser Cys Glu Asn Leu His Trp His Ser Glu Ala Leu Leu Cys Thr
 885 890 895
 Val Pro Ser Asp Leu Leu Lys Leu Asn Gly Gly Glu Leu Asn Ile Glu
 900 905 910
 Trp Lys Gln Ala Val Ser Ser Thr Val Leu Gly Lys Val Ile Val Gln
 915 920 925
 Pro Asp Gln Asn Phe Ala Gly Leu Ile Ile Gly Ala Val Ser Ile Ser
 930 935 940
 Val Val Val Leu Leu Val Ser Gly Leu Phe Leu Trp Leu Arg Lys Arg
 945 950 955 960
 Lys His Lys Asp Leu Gly Ser Glu Leu Val Arg Tyr Asp Ala Arg Val
 965 970 975
 His Thr Pro His Leu Asp Arg Leu Val Ser Ala Arg Ser Val Ser Pro
 980 985 990
 Thr Thr Glu Met Val Ser Asn Glu Ser Val Asp Tyr Arg Ala Thr Phe
 995 1000 1005
 Pro Glu Asp Gln Phe Pro Asn Ser Ser Gln Asn Gly Ala Cys Arg
 1010 1015 1020
 Gln Val Gln Tyr Leu Leu Thr Asp Leu Ser Pro Ile Leu Thr Ser
 1025 1030 1035
 Gly Asp Ser Asp Ile Ser Ser Pro Leu Leu Gln Asn Thr Val His
 1040 1045 1050
 Ile Asp Leu Ser Ala Leu Asn Pro Glu Leu Val Gln Ala Val Pro
 1055 1060 1065

His Val Val Ile Gly Pro Ser Ser Leu Ile Val His Phe Asn Glu
 1070 1075 1080
 Val Ile Gly Arg Gly His Phe Gly Cys Val Tyr His Gly Thr Leu
 1085 1090 1095
 Leu Asp Ser Asp Gly Lys Lys Ile His Cys Ala Val Lys Ser Leu
 1100 1105 1110
 Asn Arg Ile Thr Asp Ile Glu Glu Val Ser Gln Phe Leu Thr Glu
 1115 1120 1125
 Gly Ile Ile Met Lys Asp Phe Ser His Pro Asn Val Leu Ser Leu
 1130 1135 1140
 Leu Gly Ile Cys Leu Arg Ser Glu Gly Ser Pro Leu Val Val Leu
 1145 1150 1155
 Pro Tyr Met Lys His Gly Asp Leu Arg Asn Phe Ile Arg Asn Glu
 1160 1165 1170
 Thr His Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile Gly Phe Gly Leu Gln
 1175 1180 1185
 Val Ala Lys Gly Met Lys Tyr Leu Val Ser Lys Lys Phe Val His
 1190 1195 1200
 Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Lys Phe Thr
 1205 1210 1215
 Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Met Tyr Asp Lys
 1220 1225 1230
 Glu Tyr Tyr Ser Val His Asn Lys Thr Gly Ala Lys Leu Pro Val
 1235 1240 1245
 Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Leu Gln Thr Gln Lys Phe Thr Thr
 1250 1255 1260
 Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Leu Met
 1265 1270 1275
 Thr Arg Gly Ala Pro Pro Tyr Pro Asp Val Asn Thr Phe Asp Ile
 1280 1285 1290
 Thr Ile Tyr Leu Leu Gln Gly Arg Arg Leu Leu Gln Pro Glu Tyr
 1295 1300 1305
 Cys Pro Asp Ala Leu Tyr Glu Val Met Leu Lys Cys Trp His Pro
 1310 1315 1320
 Lys Ala Glu Met Arg Pro Ser Val Ser Glu Leu Val Ser Arg Ile
 1325 1330 1335

Ser Ser Ile Phe Ser Thr Phe Ile Gly Glu His Tyr Val His Val
1340 1345 1350

Asn Ala Thr Tyr Val Asn Val Lys Cys Val Ala Pro Tyr Pro Ser
1355 1360 1365

Leu Leu Pro Ser Gln Asp Asn Ile Asp Gly Glu Ala Asn Thr
1370 1375 1380

<210> 111
<211> 1379
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 111

Met Lys Ala Pro Thr Val Leu Ala Pro Gly Ile Leu Val Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ser Leu Val Gln Arg Ser His Gly Glu Cys Lys Glu Ala Leu Val Lys
20 25 30

Ser Glu Met Asn Val Asn Met Lys Tyr Gln Leu Pro Asn Phe Thr Ala
35 40 45

Glu Thr Pro Ile Gln Asn Val Val Leu His Gly His His Ile Tyr Leu
50 55 60

Gly Ala Thr Asn Tyr Ile Tyr Val Leu Asn Asp Lys Asp Leu Gln Lys
65 70 75 80

Val Ser Glu Phe Lys Thr Gly Pro Val Leu Glu His Pro Asp Cys Leu
85 90 95

Pro Cys Arg Asp Cys Ser Ser Lys Ala Asn Ser Ser Gly Gly Val Trp
100 105 110

Lys Asp Asn Ile Asn Met Ala Leu Leu Val Asp Thr Tyr Tyr Asp Asp
115 120 125

Gln Leu Ile Ser Cys Gly Ser Val Asn Arg Gly Thr Cys Gln Arg His
130 135 140

Val Leu Pro Pro Asp Asn Ser Ala Asp Ile Gln Ser Glu Val His Cys
145 150 155 160

Met Phe Ser Pro Glu Glu Ser Gly Gln Cys Pro Asp Cys Val Val
165 170 175

Ser Ala Leu Gly Ala Lys Val Leu Leu Ser Glu Lys Asp Arg Phe Ile
180 185 190

Asn Phe Phe Val Gly Asn Thr Ile Asn Ser Ser Tyr Pro Pro Gly Tyr
195 200 205

Ser Leu His Ser Ile Ser Val Arg Arg Leu Lys Glu Thr Gln Asp Gly
 210 215 220
 Phe Lys Phe Leu Thr Asp Gln Ser Tyr Ile Asp Val Leu Pro Glu Phe
 225 230 235 240
 Leu Asp Ser Tyr Pro Ile Lys Tyr Ile His Ala Phe Glu Ser Asn His
 245 250 255
 Phe Ile Tyr Phe Leu Thr Val Gln Lys Glu Thr Leu Asp Ala Gln Thr
 260 265 270
 Phe His Thr Arg Ile Ile Arg Phe Cys Ser Val Asp Ser Gly Leu His
 275 280 285
 Ser Tyr Met Glu Met Pro Leu Glu Cys Ile Leu Thr Glu Lys Arg Arg
 290 295 300
 Lys Arg Ser Thr Arg Glu Glu Val Phe Asn Ile Leu Gln Ala Ala Tyr
 305 310 315 320
 Val Ser Lys Pro Gly Ala Asn Leu Ala Lys Gln Ile Gly Ala Ser Pro
 325 330 335
 Ser Asp Asp Ile Leu Phe Gly Val Phe Ala Gln Ser Lys Pro Asp Ser
 340 345 350
 Ala Glu Pro Val Asn Arg Ser Ala Val Cys Ala Phe Pro Ile Lys Tyr
 355 360 365
 Val Asn Asp Phe Phe Asn Lys Ile Val Asn Lys Asn Asn Val Arg Cys
 370 375 380
 Leu Gln His Phe Tyr Gly Pro Asn His Glu His Cys Phe Asn Arg Thr
 385 390 395 400
 Leu Leu Arg Asn Ser Ser Gly Cys Glu Ala Arg Ser Asp Glu Tyr Arg
 405 410 415
 Thr Glu Phe Thr Thr Ala Leu Gln Arg Val Asp Leu Phe Met Gly Arg
 420 425 430
 Leu Asn Gln Val Leu Leu Thr Ser Ile Ser Thr Phe Ile Lys Gly Asp
 435 440 445
 Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gly Thr Ser Glu Gly Arg Phe Met Gln Val
 450 455 460
 Val Leu Ser Arg Thr Ala His Leu Thr Pro His Val Asn Phe Leu Leu
 465 470 475 480
 Asp Ser His Pro Val Ser Pro Glu Val Ile Val Glu His Pro Ser Asn
 485 490 495

Gln Asn Gly Tyr Thr Leu Val Val Thr Gly Lys Lys Ile Thr Lys Ile
 500 505 510
 Pro Leu Asn Gly Leu Gly Cys Gly His Phe Gln Ser Cys Ser Gln Cys
 515 520 525
 Leu Ser Ala Pro Tyr Phe Ile Gln Cys Gly Trp Cys His Asn Gln Cys
 530 535 540
 Val Arg Phe Asp Glu Cys Pro Ser Gly Thr Trp Thr Gln Glu Ile Cys
 545 550 555 560
 Leu Pro Ala Val Tyr Lys Val Phe Pro Thr Ser Ala Pro Leu Glu Gly
 565 570 575
 Gly Thr Val Leu Thr Ile Cys Gly Trp Asp Phe Gly Phe Arg Lys Asn
 580 585 590
 Asn Lys Phe Asp Leu Arg Lys Thr Lys Val Leu Leu Gly Asn Glu Ser
 595 600 605
 Cys Thr Leu Thr Leu Ser Glu Ser Thr Thr Asn Thr Leu Lys Cys Thr
 610 615 620
 Val Gly Pro Ala Met Ser Glu His Phe Asn Val Ser Val Ile Ile Ser
 625 630 635 640
 Asn Ser Arg Glu Thr Thr Gln Tyr Ser Ala Phe Ser Tyr Val Asp Pro
 645 650 655
 Val Ile Thr Ser Ile Ser Pro Arg Tyr Gly Pro Gln Ala Gly Gly Thr
 660 665 670
 Leu Leu Thr Leu Thr Gly Lys Tyr Leu Asn Ser Gly Asn Ser Arg His
 675 680 685
 Ile Ser Ile Gly Gly Lys Thr Cys Thr Leu Lys Ser Val Ser Asp Ser
 690 695 700
 Ile Leu Glu Cys Tyr Thr Pro Ala Gln Thr Thr Ser Asp Glu Phe Pro
 705 710 715 720
 Val Lys Leu Lys Ile Asp Leu Ala Asn Arg Glu Thr Ser Ser Phe Ser
 725 730 735
 Tyr Arg Glu Asp Pro Val Val Tyr Glu Ile His Pro Thr Lys Ser Phe
 740 745 750
 Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Gly Ile Gly Lys Thr Leu Asn Ser
 755 760 765
 Val Ser Leu Pro Lys Leu Val Ile Asp Val His Glu Val Gly Val Asn
 770 775 780

Tyr Thr Val Ala Cys Gln His Arg Ser Asn Ser Glu Ile Ile Cys Cys
 785 790 795 800
 Thr Thr Pro Ser Leu Lys Gln Leu Gly Leu Gln Leu Pro Leu Lys Thr
 805 810 815
 Lys Ala Phe Phe Leu Leu Asp Gly Ile Leu Ser Lys His Phe Asp Leu
 820 825 830
 Thr Tyr Val His Asn Pro Val Phe Glu Pro Phe Glu Lys Pro Val Met
 835 840 845
 Ile Ser Met Gly Asn Glu Asn Val Val Glu Ile Lys Gly Asn Asn Ile
 850 855 860
 Asp Pro Glu Ala Val Lys Gly Glu Val Leu Lys Val Gly Asn Gln Ser
 865 870 875 880
 Cys Glu Ser Leu His Trp His Ser Gly Ala Val Leu Cys Thr Val Pro
 885 890 895
 Ser Asp Leu Leu Lys Leu Asn Ser Glu Leu Asn Ile Glu Trp Lys Gln
 900 905 910
 Ala Val Ser Ser Thr Val Leu Gly Lys Val Ile Val Gln Pro Asp Gln
 915 920 925
 Asn Phe Ala Gly Leu Ile Ile Gly Ala Val Ser Ile Ser Val Val Val
 930 935 940
 Leu Leu Leu Ser Gly Leu Phe Leu Trp Met Arg Lys Arg Lys His Lys
 945 950 955 960
 Asp Leu Gly Ser Glu Leu Val Arg Tyr Asp Ala Arg Val His Thr Pro
 965 970 975
 His Leu Asp Arg Leu Val Ser Ala Arg Ser Val Ser Pro Thr Thr Glu
 980 985 990
 Met Val Ser Asn Glu Ser Val Asp Tyr Arg Ala Thr Phe Pro Glu Asp
 995 1000 1005
 Gln Phe Pro Asn Ser Ser Gln Asn Gly Ala Cys Arg Gln Val Gln
 1010 1015 1020
 Tyr Pro Leu Thr Asp Leu Ser Pro Ile Leu Thr Ser Gly Asp Ser
 1025 1030 1035
 Asp Ile Ser Ser Pro Leu Leu Gln Asn Thr Val His Ile Asp Leu
 1040 1045 1050
 Ser Ala Leu Asn Pro Glu Leu Val Gln Ala Val Gln His Val Val
 1055 1060 1065

Ile	Gly	Pro	Ser	Ser	Leu	Ile	Val	His	Phe	Asn	Glu	Val	Ile	Gly
	1070					1075					1080			
Arg	Gly	His	Phe	Gly	Cys	Val	Tyr	His	Gly	Thr	Leu	Leu	Asp	Asn
	1085					1090					1095			
Asp	Gly	Lys	Lys	Ile	His	Cys	Ala	Val	Lys	Ser	Leu	Asn	Arg	Ile
	1100					1105					1110			
Thr	Asp	Ile	Glu	Glu	Val	Ser	Gln	Phe	Leu	Thr	Glu	Gly	Ile	Ile
	1115					1120					1125			
Met	Lys	Asp	Phe	Ser	His	Pro	Asn	Val	Leu	Ser	Leu	Leu	Gly	Ile
	1130					1135					1140			
Cys	Leu	Arg	Ser	Glu	Gly	Ser	Pro	Leu	Val	Val	Leu	Pro	Tyr	Met
	1145					1150					1155			
Lys	His	Gly	Asp	Leu	Arg	Asn	Phe	Ile	Arg	Asn	Glu	Thr	His	Asn
	1160					1165					1170			
Pro	Thr	Val	Lys	Asp	Leu	Ile	Gly	Phe	Gly	Leu	Gln	Val	Ala	Lys
	1175					1180					1185			
Gly	Met	Lys	Tyr	Leu	Ala	Ser	Lys	Lys	Phe	Val	His	Arg	Asp	Leu
	1190					1195					1200			
Ala	Ala	Arg	Asn	Cys	Met	Leu	Asp	Glu	Lys	Phe	Thr	Val	Lys	Val
	1205					1210					1215			
Ala	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Met	Tyr	Asp	Lys	Glu	Tyr	Tyr
	1220					1225					1230			
Ser	Val	His	Asn	Lys	Thr	Gly	Ala	Lys	Leu	Pro	Val	Lys	Trp	Met
	1235					1240					1245			
Ala	Leu	Glu	Ser	Leu	Gln	Thr	Gln	Lys	Phe	Thr	Thr	Lys	Ser	Asp
	1250					1255					1260			
Val	Trp	Ser	Phe	Gly	Val	Leu	Leu	Trp	Glu	Leu	Met	Thr	Arg	Gly
	1265					1270					1275			
Ala	Pro	Pro	Tyr	Pro	Asp	Val	Asn	Thr	Phe	Asp	Ile	Thr	Ile	Tyr
	1280					1285					1290			
Leu	Leu	Gln	Gly	Arg	Arg	Leu	Leu	Gln	Pro	Glu	Tyr	Cys	Pro	Asp
	1295					1300					1305			
Ala	Leu	Tyr	Glu	Val	Met	Leu	Lys	Cys	Trp	His	Pro	Lys	Ala	Glu
	1310					1315					1320			
Met	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Glu	Leu	Val	Ser	Arg	Ile	Ser	Ser	Ile
	1325					1330					1335			

Phe Ser Thr Phe Ile Gly Glu His Tyr Val His Val Asn Ala Thr
1340 1345 1350

Tyr Val Asn Val Lys Cys Val Ala Pro Tyr Pro Ser Leu Leu Pro
1355 1360 1365

Ser Gln Asp Asn Ile Asp Gly Glu Gly Asn Thr
1370 1375

<210> 112

<211> 1382

<212> PRT

<213> Canis familiaris

<400> 112

Met Lys Ala Pro Ala Val Leu Ala Pro Gly Ile Leu Val Leu Leu Phe
1 5 10 15

Thr Leu Val Gln Lys Ser Tyr Gly Glu Cys Lys Glu Ala Leu Val Lys
20 25 30

Ser Glu Met Asn Val Asn Met Lys Tyr Gln Leu Pro Asn Phe Thr Ala
35 40 45

Glu Thr Pro Ile Gln Asn Val Val Leu His Lys His His Ile Tyr Leu
50 55 60

Gly Ala Val Asn Tyr Ile Tyr Val Leu Asn Asp Lys Asp Leu Gln Lys
65 70 75 80

Val Ala Glu Tyr Lys Thr Gly Pro Val Leu Glu His Pro Asp Cys Ser
85 90 95

Pro Cys Gln Asp Cys Ser His Lys Ala Asn Leu Ser Gly Gly Val Trp
100 105 110

Glu Asp Asn Ile Asn Met Ala Leu Leu Val Asp Thr Tyr Tyr Asp Asp
115 120 125

Gln Leu Ile Ser Cys Gly Ser Val His Arg Gly Thr Cys Gln Arg His
130 135 140

Ile Leu Pro Pro Ser Asn Ile Ala Asp Ile Gln Ser Glu Val His Cys
145 150 155 160

Met Tyr Ser Ser Gln Ala Asp Glu Glu Pro Ser Gln Cys Pro Asp Cys
165 170 175

Val Val Ser Ala Leu Gly Thr Lys Val Leu Ile Ser Glu Lys Asp Arg
180 185 190

Phe Ile Asn Phe Phe Val Gly Asn Thr Ile Asn Ser Ser Asp His Pro
195 200 205

Asp His Ser Leu His Ser Ile Ser Val Arg Arg Leu Lys Glu Thr Gln

210	215	220
Asp Gly Phe Lys Phe Leu Thr Asp Gln Ser Tyr Ile Asp Val Leu Pro 225 230 235 240		
Glu Phe Arg Asp Ser Tyr Pro Ile Lys Tyr Val His Ala Phe Glu Ser 245 250 255		
Asn His Phe Ile Tyr Phe Leu Thr Val Gln Arg Glu Thr Leu Asp Ala 260 265 270		
Gln Thr Phe His Thr Arg Ile Ile Arg Phe Cys Ser Val Asp Ser Gly 275 280 285		
Leu His Ser Tyr Met Glu Met Pro Leu Glu Cys Ile Leu Thr Glu Lys 290 295 300		
Arg Arg Lys Arg Ser Thr Arg Glu Glu Val Phe Asn Ile Leu Gln Ala 305 310 315 320		
Ala Tyr Val Ser Lys Pro Gly Ala His Leu Ala Lys Gln Ile Gly Ala 325 330 335		
Asn Leu Asn Asp Asp Ile Leu Tyr Gly Val Phe Ala Gln Ser Lys Pro 340 345 350		
Asp Ser Ala Glu Pro Met Asn Arg Ser Ala Val Cys Ala Phe Pro Ile 355 360 365		
Lys Tyr Val Asn Glu Phe Phe Asn Lys Ile Val Asn Lys Asn Asn Val 370 375 380		
Arg Cys Leu Gln His Phe Tyr Gly Pro Asn His Glu His Cys Phe Asn 385 390 395 400		
Arg Thr Leu Leu Arg Asn Ser Ser Gly Cys Glu Ala Arg Asn Asp Glu 405 410 415		
Tyr Arg Thr Glu Phe Thr Thr Ala Leu Gln Arg Val Asp Leu Phe Met 420 425 430		
Gly Gln Phe Asn Gln Val Leu Leu Thr Ser Ile Ser Thr Phe Ile Lys 435 440 445		
Gly Asp Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gly Thr Ser Glu Gly Arg Phe Met 450 455 460		
Gln Val Val Val Ser Arg Ser Gly Leu Ser Thr Pro His Val Asn Phe 465 470 475 480		
Arg Leu Asp Ser His Pro Val Ser Pro Glu Ala Ile Val Glu His Pro 485 490 495		
Leu Asn Gln Asn Gly Tyr Thr Leu Val Val Thr Gly Lys Lys Ile Thr		

500 505 510
 Arg Ile Pro Leu Asn Gly Leu Gly Cys Glu His Phe Gln Ser Cys Ser
 515 520 525
 Gln Cys Leu Ser Ala Pro Pro Phe Val Gln Cys Gly Trp Cys His Asp
 530 535 540
 Arg Cys Val His Leu Glu Glu Cys Pro Thr Gly Ala Trp Thr Gln Glu
 545 550 555 560
 Val Cys Leu Pro Ala Ile Tyr Glu Val Phe Pro Thr Ser Ala Pro Leu
 565 570 575
 Glu Gly Gly Thr Val Leu Thr Val Cys Gly Trp Asp Phe Gly Phe Arg
 580 585 590
 Arg Asn Asn Lys Phe Asp Leu Lys Lys Thr Lys Val Phe Leu Gly Asn
 595 600 605
 Glu Ser Cys Thr Leu Thr Leu Ser Glu Ser Thr Thr Asn Met Leu Lys
 610 615 620
 Cys Thr Val Gly Pro Ala Val Asn Glu His Phe Asn Ile Ser Ile Ile
 625 630 635 640
 Ile Ser Asn Gly Arg Gly Thr Ala Gln Tyr Ser Thr Phe Ser Tyr Val
 645 650 655
 Asp Pro Ile Ile Thr Ser Ile Ser Pro Ser Tyr Gly Pro Lys Asn Gly
 660 665 670
 Gly Thr Leu Leu Thr Leu Thr Gly Lys Tyr Leu Asn Ser Gly Asn Ser
 675 680 685
 Arg His Ile Ser Met Gly Gly Lys Thr Cys Thr Leu Lys Ser Val Ser
 690 695 700
 Asp Ser Ile Leu Glu Cys Tyr Thr Pro Ala Gln Ala Thr Ala Thr Glu
 705 710 715 720
 Phe Pro Ile Lys Leu Lys Ile Asp Leu Ala Asn Arg Glu Met Asn Ser
 725 730 735
 Phe Ser Tyr Gln Glu Asp Pro Ile Val Tyr Ala Ile His Pro Thr Lys
 740 745 750
 Ser Phe Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Ala Val Gly Lys Asn Leu
 755 760 765
 Asn Ser Val Ser Val Leu Arg Met Val Ile Asp Val His Glu Thr Arg
 770 775 780
 Arg Asn Phe Thr Val Ala Cys Gln His Arg Ser Asn Ser Glu Ile Ile

785 790 795 800
 Cys Cys Thr Thr Pro Ser Leu Gln Gln Leu Asn Leu Gln Leu Pro Leu
 805 810 815
 Lys Thr Lys Ala Phe Phe Met Leu Asp Gly Ile His Ser Lys Tyr Phe
 820 825 830
 Asp Leu Ile Tyr Val His Asn Pro Val Phe Lys Pro Phe Glu Lys Pro
 835 840 845
 Val Met Ile Ser Ile Gly Asn Glu Asn Val Leu Glu Ile Lys Gly Asn
 850 855 860
 Asp Ile Asp Pro Glu Ala Val Lys Gly Glu Val Leu Lys Val Gly Asn
 865 870 875 880
 Lys Ser Cys Glu Thr Ile Tyr Ser Asp Ser Lys Ala Val Leu Cys Lys
 885 890 895
 Val Pro Asn Asp Leu Leu Lys Leu Asn Asn Glu Leu Asn Ile Glu Trp
 900 905 910
 Lys Gln Ala Val Ser Ser Thr Val Leu Gly Lys Val Ile Val Gln Pro
 915 920 925
 Asp Gln Asn Phe Thr Gly Leu Ile Ala Gly Val Ile Ser Ile Ser Thr
 930 935 940
 Ile Val Leu Leu Leu Leu Gly Leu Phe Leu Trp Leu Lys Arg Lys Lys
 945 950 955 960
 Gln Ile Lys Asp Leu Gly Ser Glu Leu Val Arg Tyr Asp Ala Arg Val
 965 970 975
 His Thr Pro His Leu Asp Arg Leu Val Ser Ala Arg Ser Val Ser Pro
 980 985 990
 Thr Thr Glu Met Val Ser Asn Glu Ser Val Asp Tyr Arg Ala Thr Phe
 995 1000 1005
 Pro Glu Asp Gln Phe Pro Asn Ser Ser Gln Asn Gly Ser Cys Arg
 1010 1015 1020
 Gln Val Gln Tyr Pro Leu Thr Asp Leu Ser Pro Met Leu Thr Ser
 1025 1030 1035
 Gly Asp Ser Asp Ile Ser Ser Pro Leu Leu Gln Asn Thr Val His
 1040 1045 1050
 Ile Asp Leu Ser Ala Leu Asn Pro Glu Leu Val Gln Ala Val Gln
 1055 1060 1065
 His Val Val Ile Gly Pro Ser Ser Leu Ile Val His Phe Asn Glu

1070	1075	1080
Val Ile Gly Arg Gly His 1085	Phe Gly Cys Val Tyr His 1090	Gly Thr Leu 1095
Leu Asp Asn Asp Asp Lys 1100	Lys Ile His Cys Ala Val 1105	Lys Ser Leu 1110
Asn Arg Ile Thr Asp Ile 1115	Gly Glu Val Ser Gln Phe 1120	Leu Thr Glu 1125
Gly Ile Ile Met Lys Asp 1130	Phe Ser His Pro Asn Val 1135	Leu Ser Leu 1140
Leu Gly Ile Cys Leu Arg 1145	Ser Glu Gly Ser Pro Leu 1150	Val Val Leu 1155
Pro Tyr Met Lys His Gly 1160	Asp Leu Arg Asn Phe Ile 1165	Arg Asn Glu 1170
Thr His Asn Pro Thr Val 1175	Lys Asp Leu Ile Gly Phe 1180	Gly Leu Gln 1185
Val Ala Lys Gly Met Lys 1190	Tyr Leu Ala Ser Lys Lys 1195	Phe Val His 1200
Arg Asp Leu Ala Ala Arg 1205	Asn Cys Met Leu Asp Glu 1210	Lys Phe Thr 1215
Val Lys Val Ala Asp Phe 1220	Gly Leu Ala Arg Asp Met 1225	Tyr Asp Lys 1230
Glu Tyr Tyr Ser Val His 1235	Asn Lys Thr Gly Ala Lys 1240	Leu Pro Val 1245
Lys Trp Met Ala Leu Glu 1250	Ser Leu Gln Thr Gln Lys 1255	Phe Thr Thr 1260
Lys Ser Asp Val Trp Ser 1265	Phe Gly Val Leu Leu Trp 1270	Glu Leu Met 1275
Thr Arg Gly Ala Pro Pro 1280	Tyr Pro Asp Val Asn Thr 1285	Phe Asp Ile 1290
Thr Val Tyr Leu Leu Gln 1295	Gly Arg Arg Leu Leu Gln 1300	Pro Glu Tyr 1305
Cys Pro Asp Pro Leu Tyr 1310	Glu Val Met Leu Lys Cys 1315	Trp His Pro 1320
Arg Ala Glu Leu Arg Pro 1325	Ser Phe Ser Glu Leu Val 1330	Ser Arg Ile 1335
Ser Ala Ile Phe Ser Thr Phe 1340	Ile Gly Glu His Tyr Val 1345	His Val 1350

1340 1345 1350
 Asn Ala Thr Tyr Val Asn Val Lys Cys Val Ala Pro Tyr Pro Ser
 1355 1360 1365
 Leu Leu Ser Ser Gln Asp Asn Ile Asp Gly Glu Gly Asp Thr
 1370 1375 1380
 <210> 113
 <211> 1381
 <212> PRT
 <213> Macaca mulatta
 <400> 113
 Met Lys Ala Pro Ala Val Leu Val Pro Gly Ile Leu Val Leu Leu Phe
 1 5 10 15
 Thr Leu Val Gln Arg Ser Asn Gly Glu Cys Lys Glu Ala Leu Ala Lys
 20 25 30
 Ser Glu Met Asn Val Asn Met Lys Tyr Gln Leu Pro Asn Phe Thr Ala
 35 40 45
 Glu Thr Ala Ile Gln Asn Val Ile Leu His Glu His His Ile Phe Leu
 50 55 60
 Gly Ala Thr Asn Tyr Ile Tyr Val Leu Asn Glu Glu Asp Leu Gln Lys
 65 70 75 80
 Val Ala Glu Tyr Lys Thr Gly Pro Val Leu Glu His Pro Asp Cys Phe
 85 90 95
 Pro Cys Gln Asp Cys Ser Ser Lys Ala Asn Leu Ser Gly Gly Val Trp
 100 105 110
 Lys Asp Asn Ile Asn Met Ala Leu Val Val Asp Thr Tyr Tyr Asp Asp
 115 120 125
 Gln Leu Ile Ser Cys Gly Ser Val Asn Arg Gly Thr Cys Gln Arg His
 130 135 140
 Val Phe Pro His Asn His Thr Ala Asp Ile Gln Ser Glu Val His Cys
 145 150 155 160
 Ile Phe Ser Pro Gln Ile Glu Glu Pro Asn Gln Cys Pro Asp Cys Val
 165 170 175
 Val Ser Ala Leu Gly Ala Lys Val Leu Ser Ser Val Lys Asp Arg Phe
 180 185 190
 Ile Asn Phe Phe Val Gly Asn Thr Ile Asn Ser Ser Tyr Phe Pro His
 195 200 205
 His Pro Leu His Ser Ile Ser Val Arg Arg Leu Lys Glu Thr Lys Asp
 210 215 220

Gly Phe Met Phe Leu Thr Asp Gln Ser Tyr Ile Asp Val Leu Pro Glu
 225 230 235 240
 Phe Arg Asp Ser Tyr Pro Ile Lys Tyr Ile His Ala Phe Glu Ser Asn
 245 250 255
 Asn Phe Ile Tyr Phe Leu Thr Val Gln Arg Glu Thr Leu Asn Ala Gln
 260 265 270
 Thr Phe His Thr Arg Ile Ile Arg Phe Cys Ser Leu Asn Ser Gly Leu
 275 280 285
 His Ser Tyr Met Glu Met Pro Leu Glu Cys Ile Leu Thr Glu Lys Arg
 290 295 300
 Lys Lys Arg Ser Thr Lys Lys Glu Val Phe Asn Ile Leu Gln Ala Ala
 305 310 315 320
 Tyr Val Ser Lys Pro Gly Ala Gln Leu Ala Arg Gln Ile Gly Ala Ser
 325 330 335
 Leu Asn Asp Asp Ile Leu Phe Gly Val Phe Ala Gln Ser Lys Pro Asp
 340 345 350
 Ser Ala Glu Pro Met Asp Arg Ser Ala Met Cys Ala Phe Pro Ile Lys
 355 360 365
 Tyr Val Asn Asp Phe Phe Asn Lys Ile Val Asn Lys Asn Asn Val Arg
 370 375 380
 Cys Leu Gln His Phe Tyr Gly Pro Asn His Glu His Cys Phe Asn Arg
 385 390 395 400
 Thr Leu Leu Arg Asn Ser Ser Gly Cys Glu Ala Arg Arg Asp Glu Tyr
 405 410 415
 Arg Ala Glu Phe Thr Thr Ala Leu Gln Arg Val Asp Leu Phe Met Gly
 420 425 430
 Gln Phe Ser Glu Val Leu Leu Thr Ser Ile Ser Thr Phe Val Lys Gly
 435 440 445
 Asp Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gly Thr Ser Glu Gly Arg Phe Met Gln
 450 455 460
 Val Val Val Ser Arg Ser Gly Pro Ser Thr Pro His Val Asn Phe Leu
 465 470 475 480
 Leu Asp Ser His Pro Val Ser Pro Glu Val Ile Val Glu His Pro Leu
 485 490 495
 Asn Gln Asn Gly Tyr Thr Leu Val Val Thr Gly Lys Lys Ile Thr Lys
 500 505 510

Ile Pro Leu Asn Gly Leu Gly Cys Arg His Phe Gln Ser Cys Ser Gln
 515 520 525
 Cys Leu Ser Ala Pro Pro Phe Val Gln Cys Gly Trp Cys His Asp Lys
 530 535 540
 Cys Val Arg Ser Glu Glu Cys Pro Ser Gly Thr Trp Thr Gln Gln Ile
 545 550 555 560
 Cys Leu Pro Ala Ile Tyr Lys Val Phe Pro Thr Ser Ala Pro Leu Glu
 565 570 575
 Gly Gly Thr Arg Leu Thr Ile Cys Gly Trp Asp Phe Gly Phe Arg Arg
 580 585 590
 Asn Asn Lys Phe Asp Leu Lys Lys Thr Arg Val Leu Leu Gly Asn Glu
 595 600 605
 Ser Cys Thr Leu Thr Leu Ser Glu Ser Thr Met Asn Thr Leu Lys Cys
 610 615 620
 Thr Val Gly Pro Ala Met Asn Lys His Phe Asn Met Ser Ile Ile Ile
 625 630 635 640
 Ser Asn Gly His Gly Thr Thr Gln Tyr Ser Thr Phe Ser Tyr Val Asp
 645 650 655
 Pro Ile Ile Thr Ser Ile Ser Pro Lys Tyr Gly Pro Met Ala Gly Gly
 660 665 670
 Thr Leu Leu Thr Leu Thr Gly Asn Tyr Leu Asn Ser Gly Asn Ser Arg
 675 680 685
 His Ile Ser Ile Gly Gly Lys Thr Cys Thr Leu Lys Ser Val Ser Asn
 690 695 700
 Ser Ile Leu Glu Cys Tyr Thr Pro Ala Gln Thr Ile Ser Thr Glu Phe
 705 710 715 720
 Ala Val Lys Leu Lys Ile Asp Leu Ala Asn Arg Glu Thr Ser Ile Phe
 725 730 735
 Ser Tyr Arg Glu Asp Pro Ile Val Tyr Glu Ile His Pro Thr Lys Ser
 740 745 750
 Phe Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Gly Val Gly Lys Asn Leu His
 755 760 765
 Ser Val Ser Val Pro Arg Met Val Ile Asn Val His Glu Ala Gly Arg
 770 775 780
 Asn Phe Thr Val Ala Cys Gln His Arg Ser Asn Ser Glu Ile Ile Cys
 785 790 795 800

Cys Thr Thr Pro Ser Leu Gln Gln Leu Asn Leu Gln Leu Pro Leu Lys
 805 810 815
 Thr Lys Ala Phe Phe Met Leu Asp Gly Ile Leu Ser Lys Tyr Phe Asp
 820 825 830
 Leu Ile Tyr Val His Asn Pro Val Phe Lys Pro Phe Glu Lys Pro Val
 835 840 845
 Met Ile Ser Met Gly Asn Glu Asn Val Leu Glu Ile Lys Gly Asn Asp
 850 855 860
 Ile Asp Pro Glu Ala Val Lys Gly Glu Val Leu Lys Val Gly Asn Lys
 865 870 875 880
 Ser Cys Glu Asn Ile His Leu His Ser Glu Ala Val Leu Cys Thr Val
 885 890 895
 Pro Asn Asp Leu Leu Lys Leu Asn Ser Glu Leu Asn Ile Glu Trp Lys
 900 905 910
 Gln Ala Ile Ser Ser Thr Val Leu Gly Lys Val Ile Val Gln Pro Asp
 915 920 925
 Gln Asn Phe Thr Gly Leu Ile Ala Gly Val Val Ser Ile Ser Ile Ala
 930 935 940
 Leu Leu Leu Leu Leu Gly Leu Phe Leu Trp Leu Lys Lys Arg Lys Gln
 945 950 955 960
 Ile Lys Asp Leu Gly Ser Glu Leu Val Arg Tyr Asp Ala Arg Val His
 965 970 975
 Thr Pro His Leu Asp Arg Leu Val Ser Ala Arg Ser Val Ser Pro Thr
 980 985 990
 Thr Glu Met Val Ser Asn Glu Ser Val Asp Tyr Arg Ala Thr Phe Pro
 995 1000 1005
 Glu Asp Gln Phe Pro Asn Ser Ser Gln Asn Gly Ser Cys Arg Gln
 1010 1015 1020
 Val Gln Tyr Pro Leu Thr Asp Met Ser Pro Ile Leu Thr Ser Gly
 1025 1030 1035
 Asp Ser Asp Ile Ser Ser Pro Leu Leu Gln Asn Thr Val His Ile
 1040 1045 1050
 Asp Leu Ser Ala Leu Asn Pro Glu Leu Val Gln Ala Val Gln His
 1055 1060 1065
 Val Val Ile Gly Pro Ser Ser Leu Ile Val His Phe Asn Glu Val
 1070 1075 1080

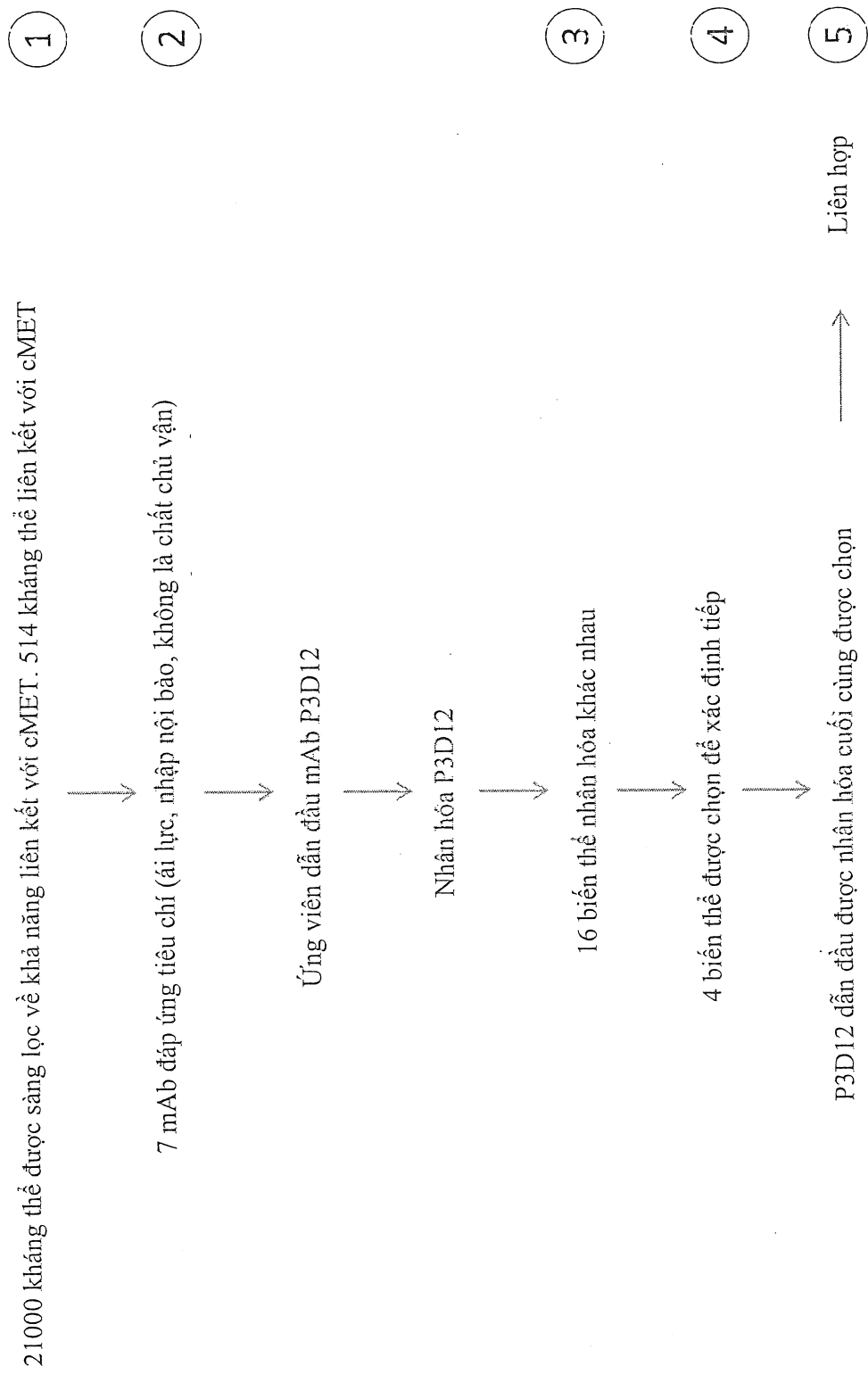
Ile Gly Arg Gly His Phe Gly Cys Val Tyr His Gly Thr Leu Leu
 1085 1090 1095
 Asp Asn Asp Gly Lys Lys Ile His Cys Ala Val Lys Ser Leu Asn
 1100 1105 1110
 Arg Ile Thr Asp Ile Gly Glu Val Ser Gln Phe Leu Thr Glu Gly
 1115 1120 1125
 Ile Ile Met Lys Asp Phe Ser His Pro Asn Val Leu Ser Leu Leu
 1130 1135 1140
 Gly Ile Cys Leu Arg Ser Glu Gly Ser Pro Leu Val Val Leu Pro
 1145 1150 1155
 Tyr Met Lys His Gly Asp Leu Arg Asn Phe Ile Arg Asn Glu Thr
 1160 1165 1170
 His Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile Gly Phe Gly Leu Gln Val
 1175 1180 1185
 Ala Lys Gly Met Lys Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Phe Val His Arg
 1190 1195 1200
 Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Lys Phe Thr Val
 1205 1210 1215
 Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Met Tyr Asp Lys Glu
 1220 1225 1230
 Tyr Tyr Ser Val His Asn Lys Thr Gly Ala Lys Leu Pro Val Lys
 1235 1240 1245
 Trp Met Ala Leu Glu Ser Leu Gln Thr Gln Lys Phe Thr Thr Lys
 1250 1255 1260
 Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Leu Met Thr
 1265 1270 1275
 Arg Gly Ala Pro Pro Tyr Pro Asp Val Asn Thr Phe Asp Ile Thr
 1280 1285 1290
 Val Tyr Leu Leu Gln Gly Arg Arg Leu Leu Gln Pro Glu Tyr Cys
 1295 1300 1305
 Pro Asp Pro Leu Tyr Glu Val Met Leu Lys Cys Trp His Pro Lys
 1310 1315 1320
 Ala Glu Met Arg Pro Ser Phe Ser Glu Leu Val Ser Arg Ile Ser
 1325 1330 1335
 Ala Ile Phe Ser Thr Phe Ile Gly Glu His Tyr Val His Val Asn
 1340 1345 1350

Ala Thr Tyr Val Asn Val Lys Cys Val Ala Pro Tyr Pro Ser Leu
1355 1360 1365

Leu Ser Ser Glu Asp Asn Ala Asp Asp Glu Val Asp Thr
1370 1375 1380

FIG. 1

Sơ đồ quá trình tạo kháng thể liên kết với MET



[illegible]

FIG. 3

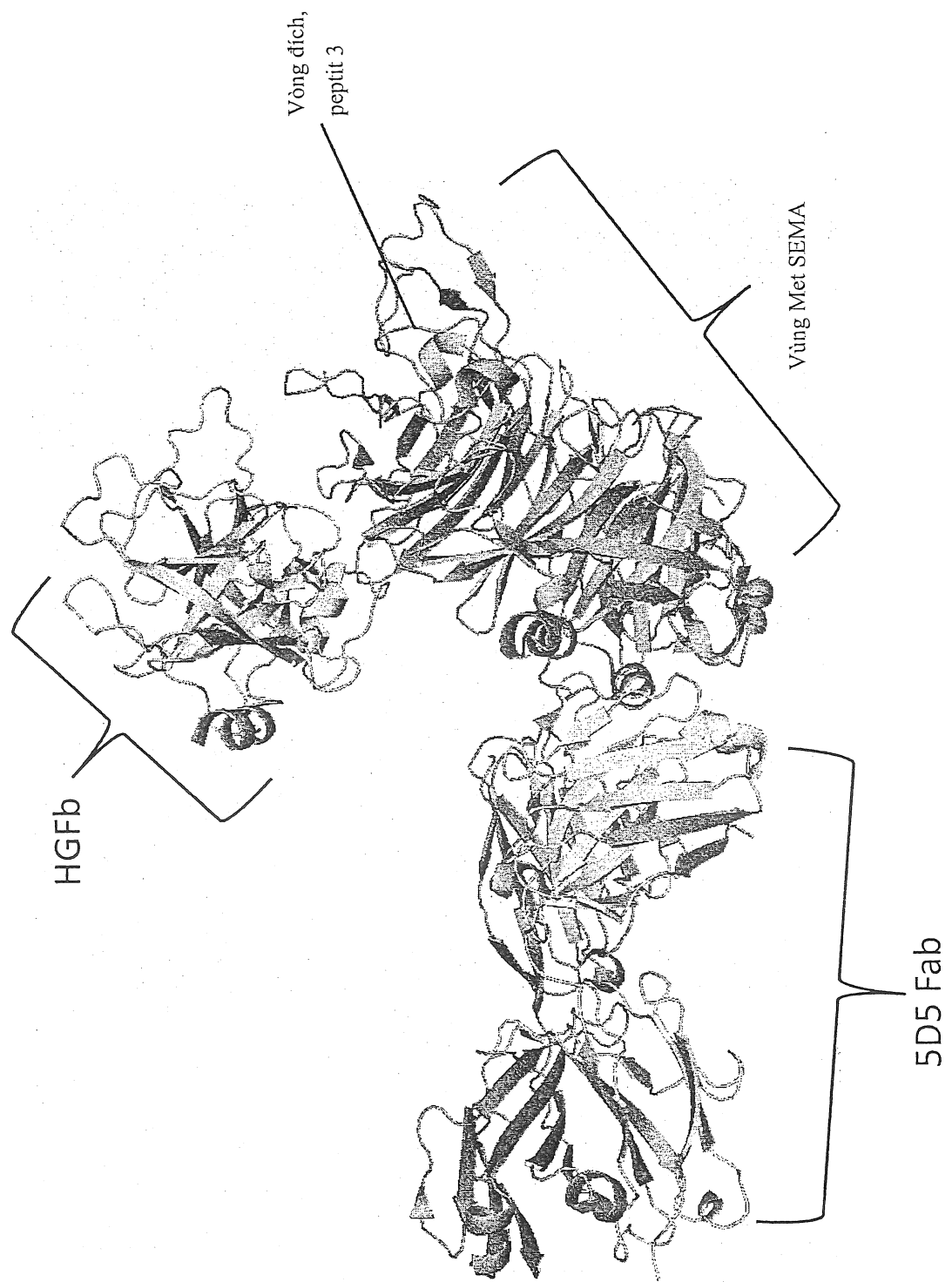


FIG. 4

Đĩa 3					
Tên giếng	Mô tả	Trung bình nhân FASC	ELISA liên kết với MET OD450nm		
Giếng_E01.fcs	đối chứng âm	103000	NA		
Giếng_F01.fcs	đối chứng âm	116000	NA		
Giếng_A01.fcs	đối chứng dương	83500	NA		
Giếng_B01.fcs	đối chứng dương	81800	NA		
Giếng_E09.fcs	tế bào lai	61000	4,5319		
Giếng_D12.fcs	tế bào lai	67200	4,3803		
Giếng_E02.fcs	tế bào lai	69800	4,596		
Giếng_F04.fcs	tế bào lai	77300	3,0801		
Giếng_B10.fcs	tế bào lai	97200	0,0211		
Giếng_H06.fcs	tế bào lai	97600	6,1209		
Giếng_F06.fcs	tế bào lai	97800	-0,0005		
Giếng_G10.fcs	tế bào lai	98800	0,0078		
Giếng_E07.fcs	tế bào lai	98900	0,0011		
Giếng_H10.fcs	tế bào lai	98900	1,7238		
Giếng_E06.fcs	tế bào lai	99300	5,2925		
Giếng_F10.fcs	tế bào lai	99700	0,0185		
Giếng_F07.fcs	tế bào lai	99800	0,235		



[Fig. 5]

2

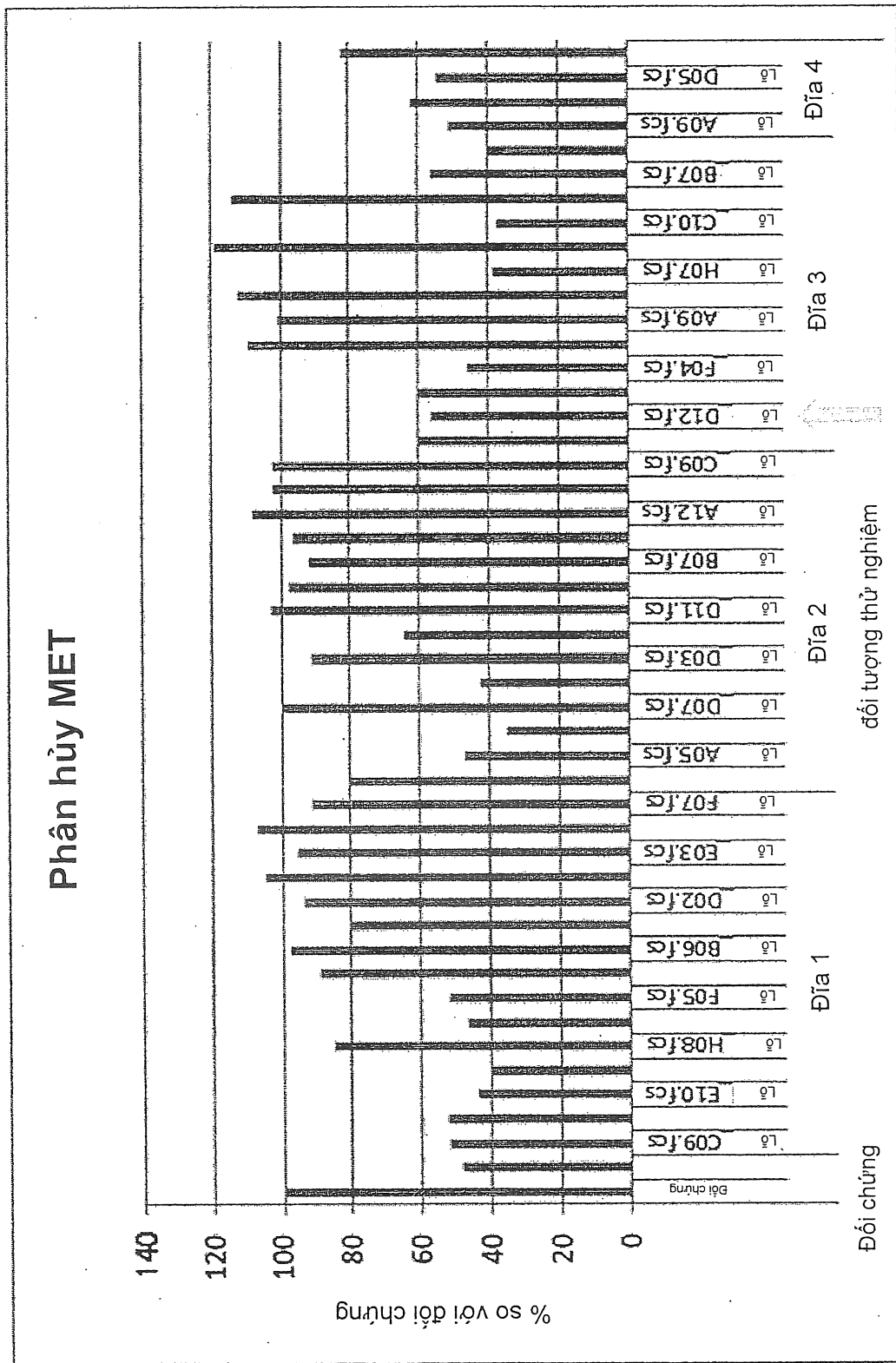


FIG. 5

FIG. 6

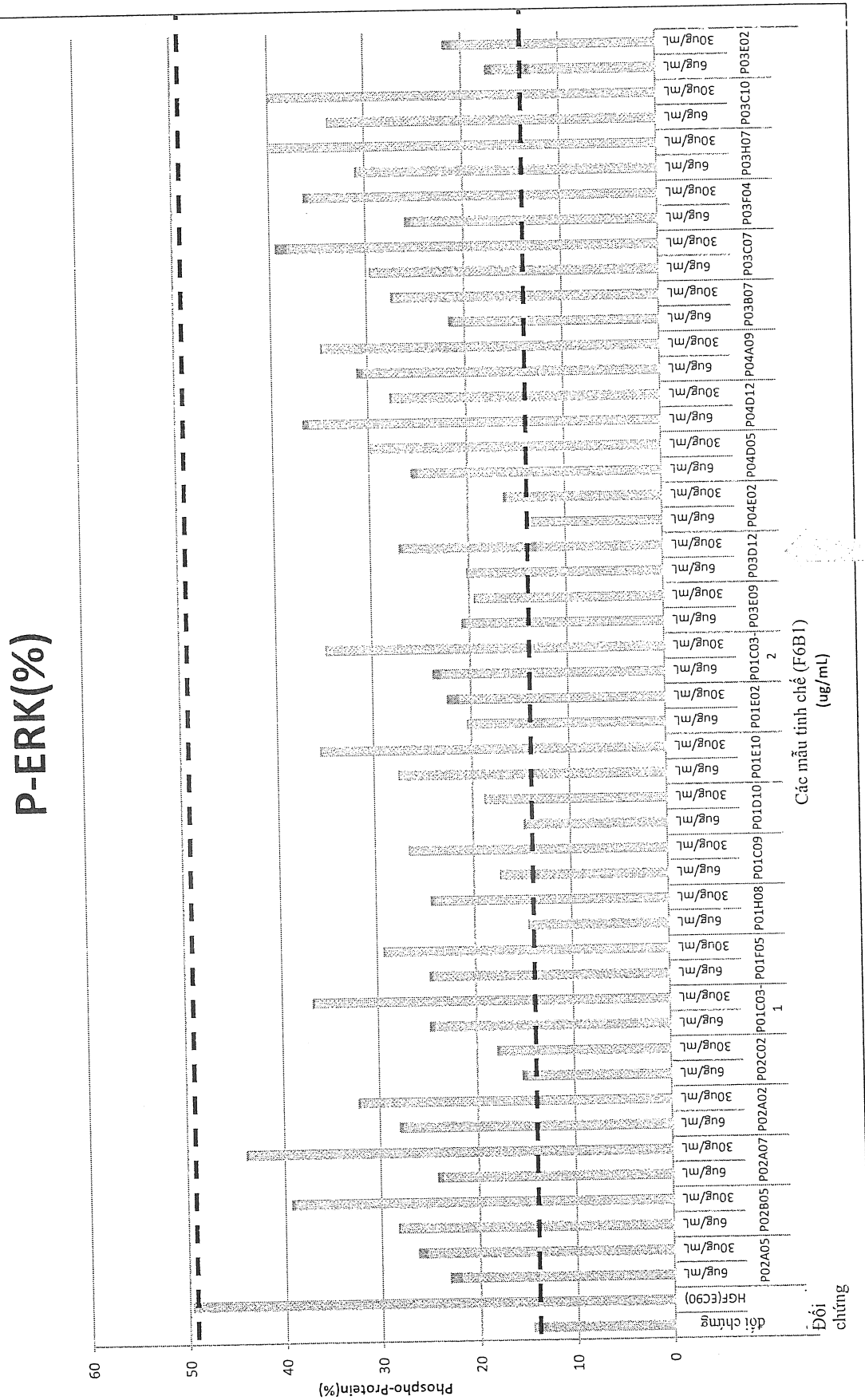
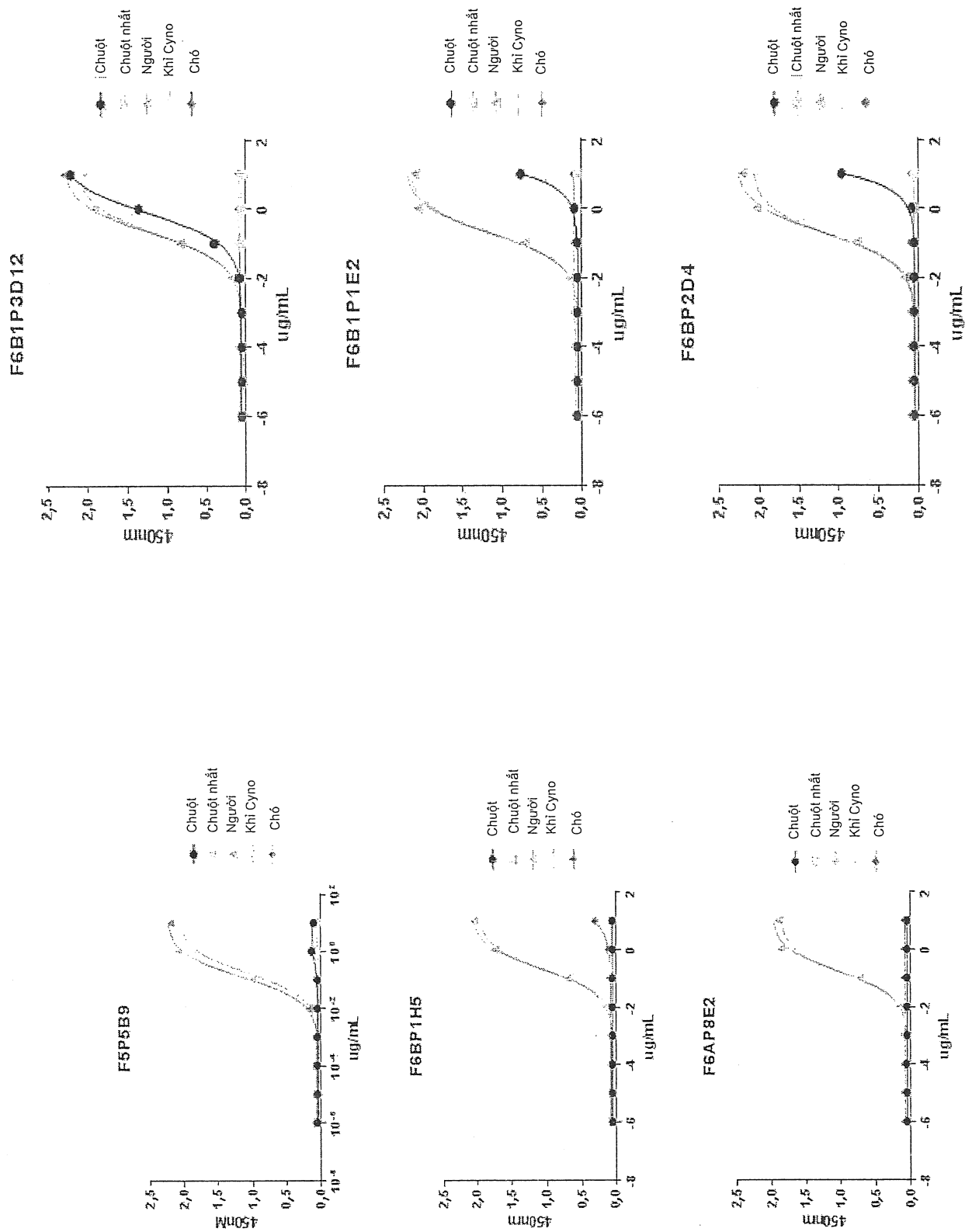


FIG. 7 Khả năng phản ứng chéo theo loài với kháng thể kháng Met

[Fig. 7]



Trình tự của 9 dòng chuột dẫn đầu. Hai dòng được nhân
đôi để tạo ra 7 trình tự khác thường

FIG. 8A

Chuỗi nhẹ

	(1)	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	117	SEQ ID NO:
F5_P5_B9_L	(1)	--DVMQTQELSPVSLGDQASISCRSSQ--TIVHGTGNT--YLEWVLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPVPTFGGGTKLEIKR	37												
F6A_P8_E2_L	(1)	--DIVMTQSPKSHSMVGERVTLSCAS-----ENVGT--YVSWYQQKPDQSPKLLIYGASNRYTGPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLAIYHCGQSYSPYPLTFGAGTKLEIKR	38												
F6AP12P12_L	(1)	--DIVMSQSPSLAVSVGERKVTMSCRSQSLLYSINQKH--YLAWYQQIPGQSPKLLIYMASTRSGVPRFTGSGSGTDFLTISRKAEDLAIYQQYYTYPLTFGAGTKLEIKR	39												
F6B_P1_H5_L	(1)	RCDIQMTQSPASLSVSGETVTTITCRASNIYN-----TLAWLQKQKSPOLLIVYAATNLADGVPSPRFGSGSGGTQYSLKINLSQSEDFEYICQHFHWGTFYTFGGGTKLEIKR	40												
F6B1_P3_D12_L	(1)	--QIVLTQSPAIMSASPEGEKVTITCSASSVTS-----NLYWYQQKPGSPKLLIYSTNLASGVPARFSGSGSGTYSILTISMEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSGTKLEIKR	41												
F6B1_P3_E9_L	(1)	--QIVLTQSPAIMSASPEGEKVTITCSASSVTS-----NLYWYQQKPGSPKLLIYSTNLASGVPARFSGSGSGTYSILTISMEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSGTKLEIKR	41												
F6B_P2_D4_L	(1)	--QIVLTQSPAIMSASPEGEKVTITCSASSVTS-----NLYWYQQKPGSPKLLIYSTNLASGVPARFSGSGSGTYSILTISMEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSGTKLEIKR	42												
F6B_P1_E2_L	(1)	--QIVLTQSPAIMSASPEGEKVTITCSASSVTS-----NLYWYQQKPGSPKLLIYSTNLASGVPARFSGSGSGTYSILTISMEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSGTKLEIKR	43												
F6B_P3_E2_L	(1)	--QIVLTQSPAIMSASPEGEKVTITCSASSVTS-----NLYWYHQKPGSPKLLIYSTNLASGVPARFSGSGSGTYSILTISMEAEDAASYFCHQWSSYPPTFGSGTKLEIKR	43												

LC F6B1P1E2=F6BP3E2
LC F6B1P3D12=F6B1P3E9

FIG. 8B.

Chuỗi nặng

	(1)	1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	131	SEQ ID NO:
F5_P5_B9_H	(1)	---QVQLKESGPGLVAPQSLSITCTVSGFSLNIYGVNVRQFPKGLEWLGILWG---GGDTYNSALKRSLISKDNKSQVFLKMETNSLQTDITDARTAYCAR-----DYAGFDYWGQGTTLTVSS	94													
F6A_P12_F12_H	(1)	---EVKLVEGGGLVQFGGSLRLSCATSGFTFTDYMSWVRQPPGKALEWLGFRANKANGYTKYSAVKGRFTISRDNQSQ--ILYLQNTLRAEDSATVYCSK-----DRGYFDYWGQGTTLTVSS	95													
F6A_P8_E2_H	(1)	VNSEVQLQQSGAELVRPGALVKLSCKASGNINDYFHHWVKQRPQGLEWIGWIDP--ENGNTIYDPKFGKASITADTSSN--TAYLQLSLTSEDTAVYICARGGNILRESYYIYANDYWGQGTSTVTVSS	96													
F6B_P1_H5_H	(1)	VLSEVLLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFTDYNNMWVKQSHGKSLIEWIGDINP--NNGGTIYNQKFKGKATLTVDKSSS--TAYMELRSLTSEDTAVYIRAGDIYGSRRYYIYANDYWGQGTSTVTVSS	97													
F6B1_P3_D12_H_79_13	(1)	---QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCRASGYTFTSYNMHWVKQRPQGLEWIGYIKP--STDNTEYNQKFKDKATLTADKSSS--TAYMQLSLSLTSEDSAVYICAR--SYGN---YFLMDYWGQGTSTVTVSS	98													
F6B1P3E9_H	(1)	---QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCRASGYTFTSYNMHWVKQRPQGLEWIGYIKP--STDNTEYNQKFKDKATLTADKSSS--TAYMQLSLSLTSEDSAVYICAR--SYGN---YFLMDYWGQGTSTVTVSS	99													
F6B1_P1_E2_H_78_19	(1)	---QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQRPQGLEWIGYINP--STDYTYNOKFKDKATLTADKSS--TAYMQLSLSLTSEDSAVYICAR--SYGN---YFLMDYWGQGTSTVTVSS	100													
F6B_P3_E2_H	(1)	---QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQRPQGLEWIGYINP--STDYTYNOKFKDKATLTADKSS--TAYMQLSLSLTSEDSAVYICAR--SYGN---YFLMDYWGQGTSTVTVSS	101													
F6B_P2_D4_H	(1)	---QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQRPQGLEWIGYINP--STDYIEYNOKFKDKATLTADKSSS--TAYMQLSLSLTSEDSAVYICAR--SYGN---YFLMDYWGQGTSTVTVSS	102													

HC F6B1P3D12H7913=F6B1P3E9
HC F6B1P1E2H7819=F6BP3E2

FIG. 9A

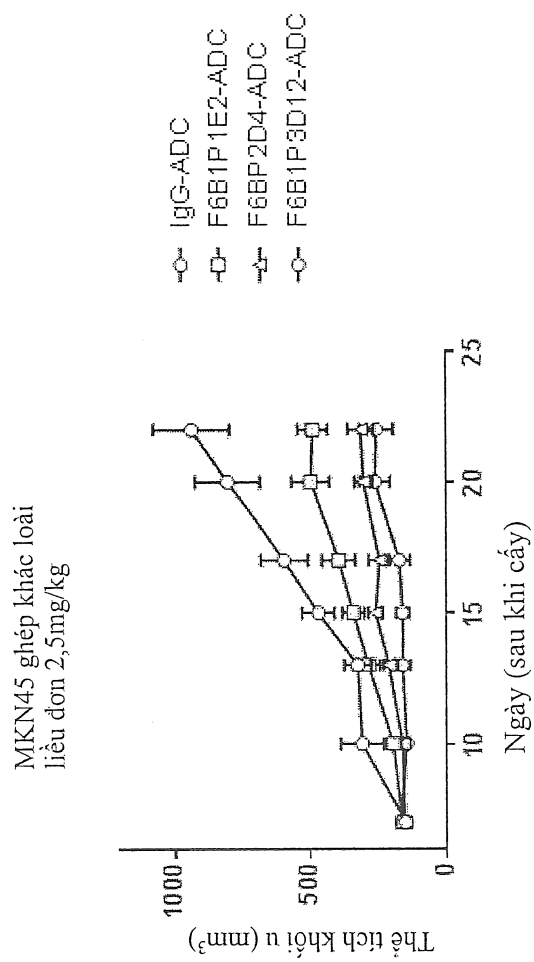


FIG. 9B

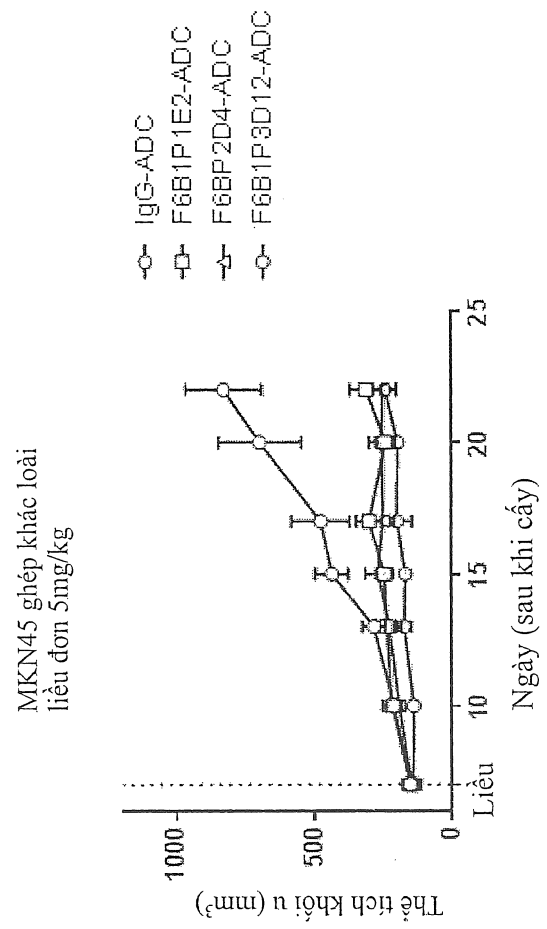


FIG. 10

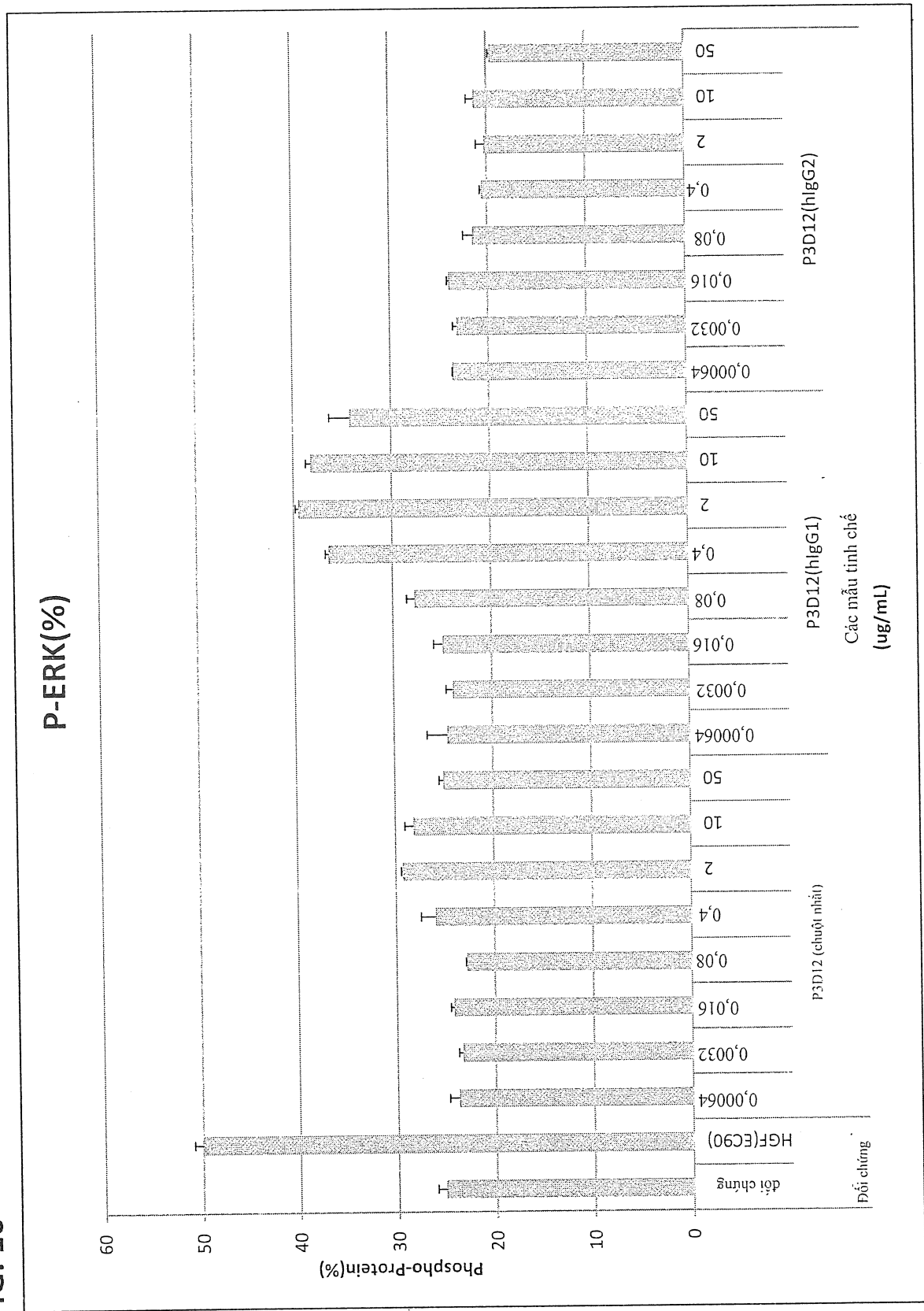


FIG. 11

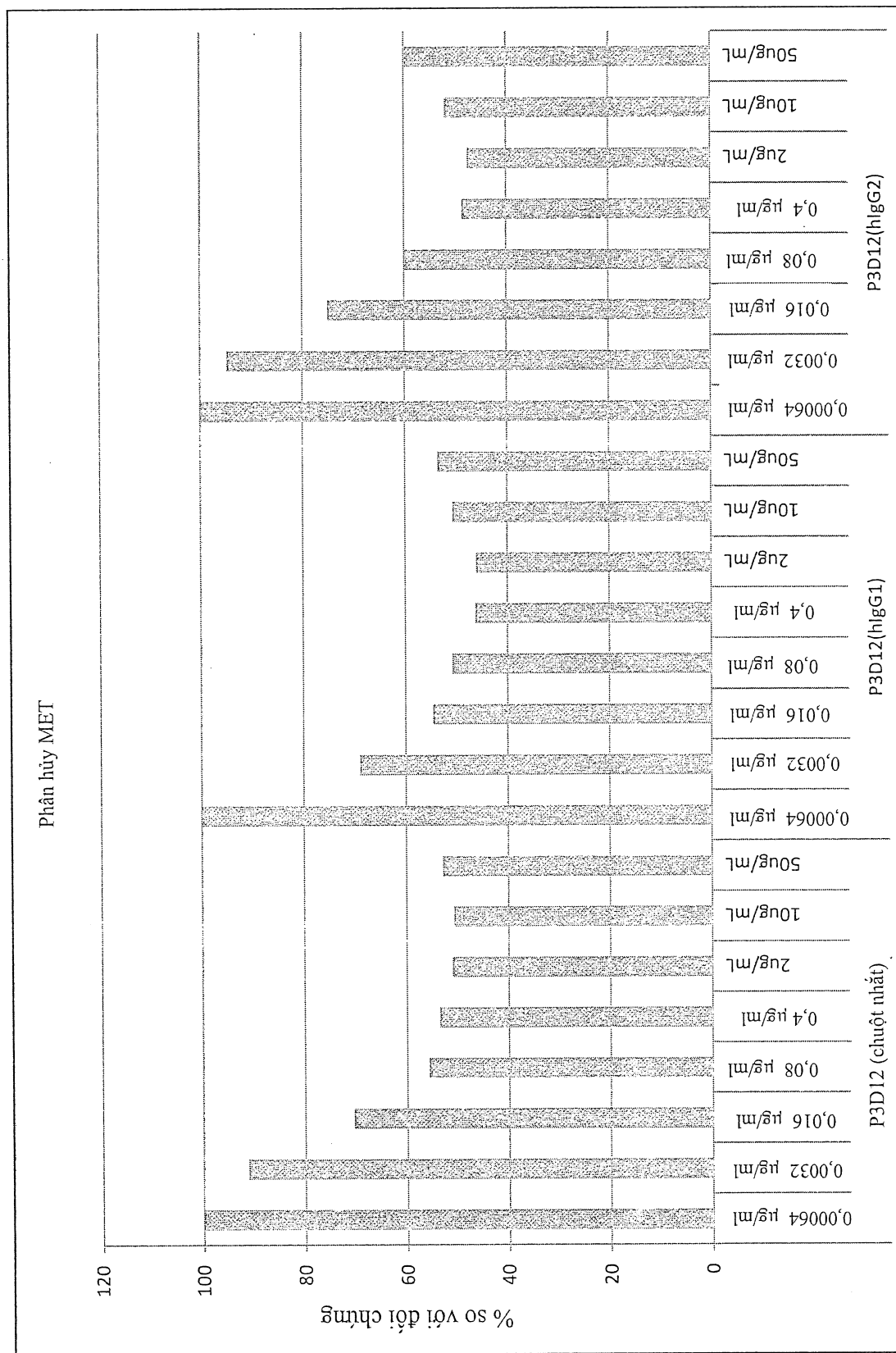


FIG. 12

4

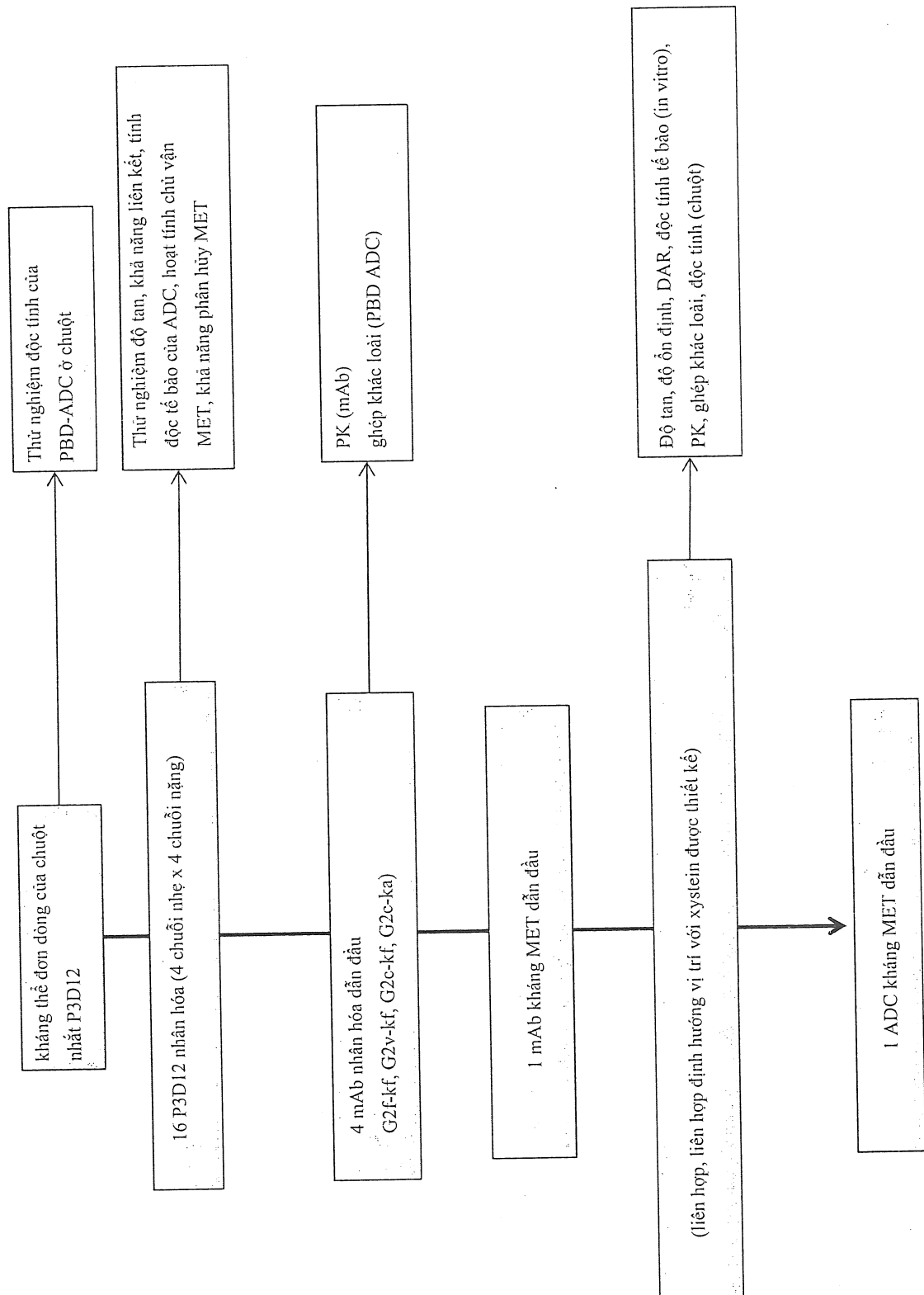


FIG. 13

Các vùng biến đổi chuỗi nhẹ nhân hóa

SEQ.ID NO:		1	50
P3D12 VL	45 (1)	QIVLTQSPAIMASDPGEKVTLTCSASSSVTSNLYWYQQKPGSSPKLMIY	
P3D12 VL-ven	46 (1)	QIVLTQSPATMSASPGERVTLSCSASSSVTSNLYWYQQKPGSSPRIMY	
P3D12 VL-fra	47 (1)	QIVLTQSPAILSLSPGERATLSCSASSSVTSNLYWYQQKPGSSPKLLIY	
P3D12 VL-abb/sdr	48 (1)	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTSNLYWYQQKPGSSPRLLIY	
P3D12 VL-cdr	49 (1)	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVTSNLYWYQQKPGSSPRLLIY	
		51	100
P3D12 VL	(51)	STSNLASGVPARFSGSGGTSYSLTISMEAEADAASYFCHQWSSYPPTFG	
P3D12 VL-ven	(51)	STSNLASGVPARFSGSGGTSYTLTISRMEPEDAASYFCHQWSSYPPTFG	
P3D12 VL-fra	(51)	STSNLASGVPARFSGSGGTSYTLTISSEAEADAASYFCHQWSSYPPTFG	
P3D12 VL-abb/sdr	(51)	STSNLASGVPARFSGSGGTDTLTISRLEPEDFASYFCHQWSSYPPTFG	
P3D12 VL-cdr	(51)	STSNLASGVPARFSGSGGTSYTLTISRLEPEDFASYFCHQWSSYPPTFG	
		101	
P3D12 VL	(101)	SGTKLEIKR	
P3D12 VL-ven	(101)	SGTKLEIKR	
P3D12 VL-fra	(101)	SGTKLEIKR	
P3D12 VL-abb/sdr	(101)	SGTKLEIKR	
P3D12 VL-cdr	(101)	SGTKLEIKR	

FIG. 14

Các vùng biến đổi chuỗi nặng nhân hóa

SEQ ID NO:		1	50
P3D12 VH	104 (1)	QVQLQQSGAEIAKPGASVKMSCRASGYTFTSYMMHWVKQRPQGGLDWIGY	
P3D12 VH-fra	105 (1)	QVQLQQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMMHWVKQRPQGGLDWIGY	
P3D12 VH-ven	106 (1)	QVQLVQSGAEVAKPGASVKMSCKASGYTFTSYMMHWVKQAPQGGLDWIGY	
P3D12 VH-abb/sdr	107 (1)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMMHWVKQAPQGGLDWMGY	
P3D12 VH-cdr	108 (1)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMMHWVKQAPQGGLDWIGY	
		51	100
P3D12 VH	(51)	IKPSTDNTEYNQKFQDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSY	
P3D12 VH-fra	(51)	IKPSTDNTEYNQKFQDRVTTLTADKSTSTAYMQLSNLISEDYAVYYCARSY	
P3D12 VH-ven	(51)	IKPSTDNTEYNQKFQDKATLTADKSTSTAYMQLSSLRSEDTAVYYCARSY	
P3D12 VH-abb/sdr	(51)	IKPSTDNTEYAAQKFQGRVTTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSY	
P3D12 VH-cdr	(51)	IKPSTDNTEYNQKFQDKATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSY	
		101	119
P3D12 VH	(101)	GNYPPLMDYWGQGTSTVTVSS	
P3D12 VH-fra	(101)	GNYPPLMDYWGQGTSTVTVSS	
P3D12 VH-ven	(101)	GNYPPLMDYWGQGTSTVTVSS	
P3D12 VH-abb/sdr	(101)	GNYPPLMDYWGQGTSTVTVSS	
P3D12 VH-cdr	(101)	GNYPPLMDYWGQGTSTVTVSS	

FIG. 15

MKN-45 ghép khác loài

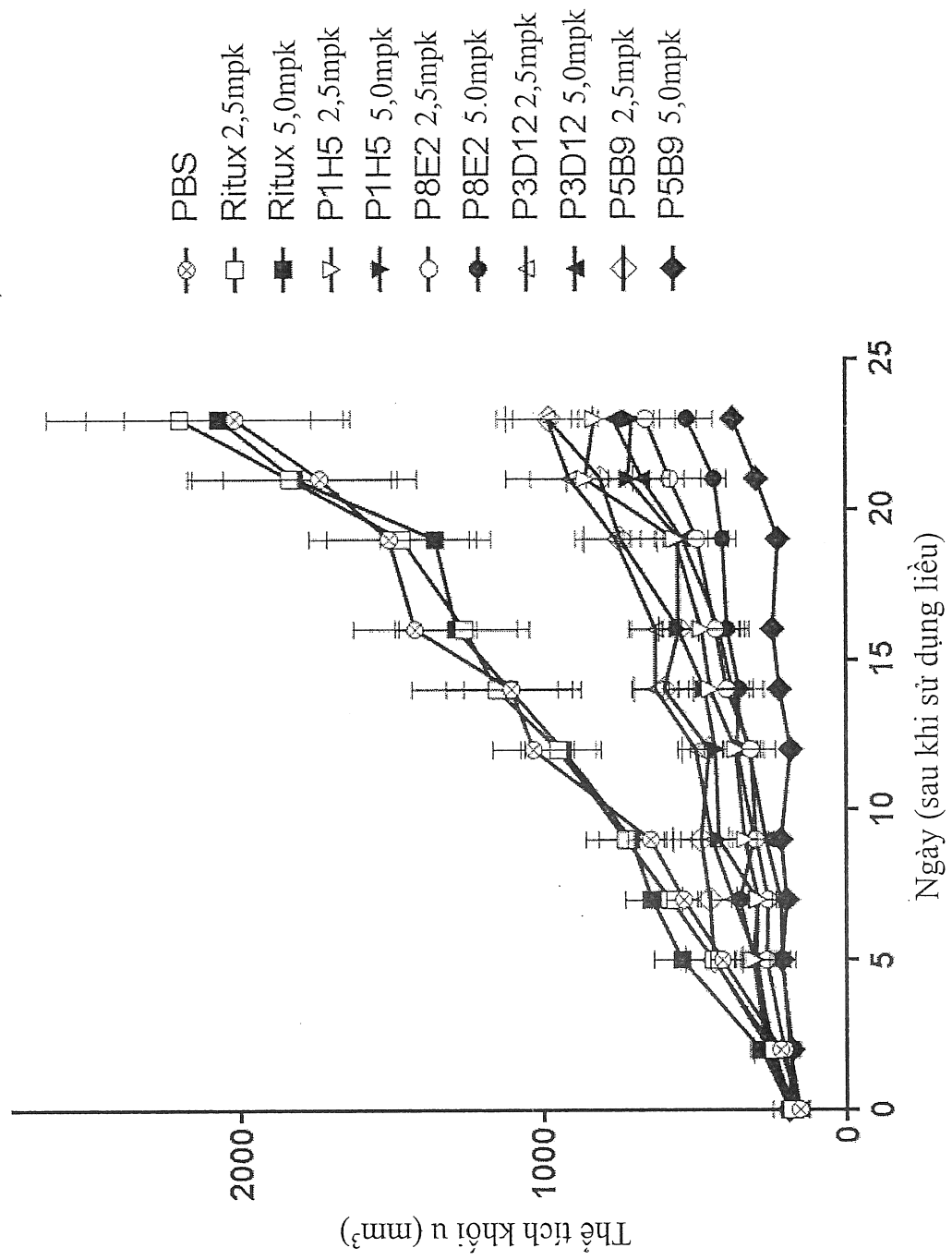


FIG. 16

