(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) **1-0043055**

(51)[2020.01] **A61P 19/02**; C07K 16/28; A61P 31/04; A61P 25/28; A61P 27/06

(13) **B**

(21) 1-2021-00733
(22) 12/07/2019
(86) PCT/US2019/041614 12/07/2019
(87) WO 2020/014617 16/01/2020
(30) 62/698,007 13/07/2018 US; 62/860,184 11/06/2019 US; 62/868,849 28/06/2019 US
(45) 25/02/2025 443
(43) 25/08/2021 401
(73) ALECTOR LLC (US)
131 Oyster Point Boulevard, Suite 600, South San Francisco, California 94080, United States of America
(72) SCHWABE, Tina (DE); KURNELLAS, Michael (US); ROSENTHAL, Arnon (US); PEJCHAL, Robert (US); COOPER, Anthony B. (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) KHÁNG THỂ LIÊN KẾT VỚI PROTEIN SORTILIN NGƯỜI, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ NÀY, DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP ỨC CHẾ SỰ TƯƠNG TÁC GIỮA SORTILIN VÀ PROGRANULIN IN VITRO

(21) 1-2021-00733

(57) Sáng chế đề cập chung đến các kháng thể, ví dụ, kháng thể đơn dòng, kháng thể khảm, kháng thể thành thục về ái lực, kháng thể được làm tương thích với người, các đoạn kháng thể, v.v., mà liên kết đặc hiệu với protein Sortilin, ví dụ, Sortilin người hoặc Sortilin động vật có vú, và có các đặc điểm chức năng được cải thiện và/hoặc được tăng cường, phương pháp sản xuất kháng thể, dược phẩm chứa kháng thể này và phương pháp ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin.

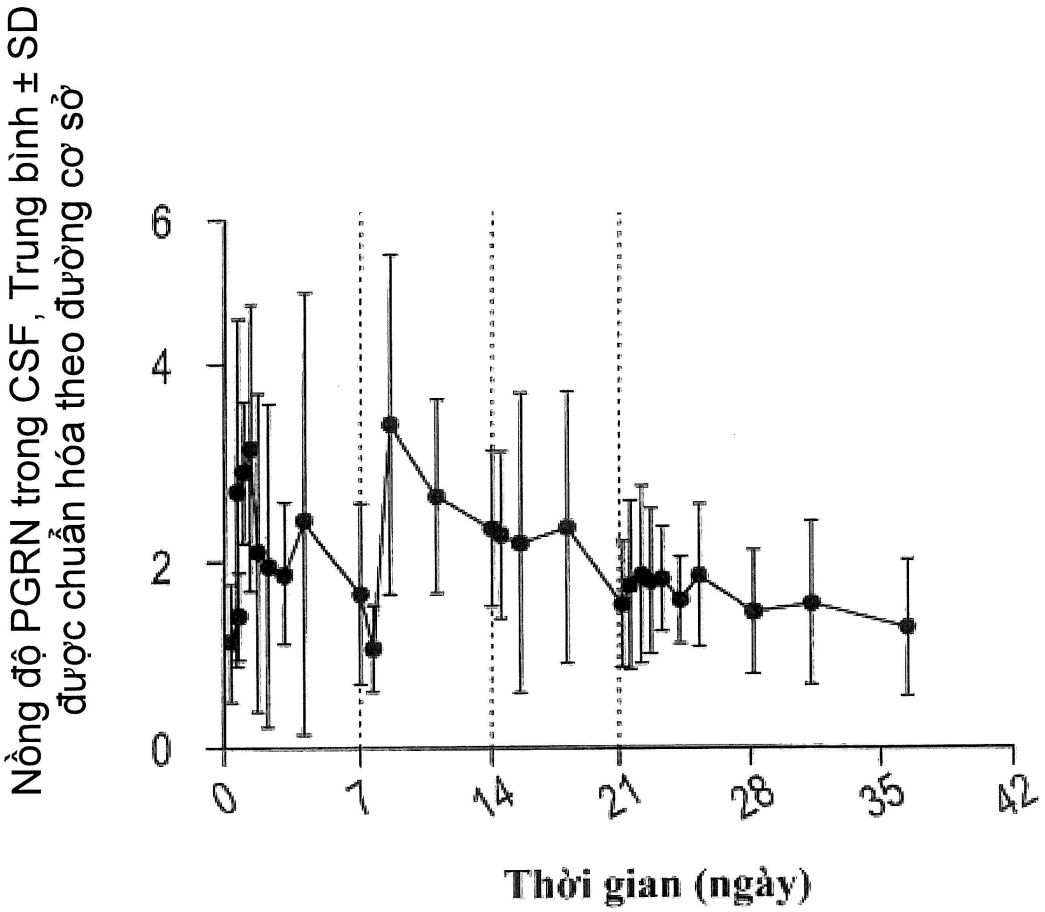


FIG. 2C

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến kháng thể kháng Sortilin, và các ứng dụng điều trị của các kháng thể này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sortilin là protein xuyên màng typ I vừa đóng vai trò là thụ thể của một số phối tử, vừa đóng vai trò trong việc sắp xếp chọn lọc protein hàng hóa từ mạng lưới trans-Golgi (trans-Golgi network: TGN) đến endosom và lysosom để thoái biến. Sortilin neo vào miền ngoại bào lớn là một phần của họ VPS10, tương đồng với VPS10P nấm men, và chứa cấu trúc cánh quạt beta 10 cánh và mođun 10CC giàu xystein (Nykjaer, A *và đồng tác giả,* (2012) *Trends Neurosci* 35: 261-270; và Zheng, Y *và đồng tác giả*, (2011) *PLoS One* 6: e21023). Một phần nhỏ của Sortilin có thể bị mất đi bởi hoạt tính của ADAM10 hoặc gamma-Secretaza (<5%) (Nykjaer, A và đồng tác giả, (2012) Trends Neurosci 35: 261-270; và Willnow, TE *và đồng tác giả*, (2011) *Curr Opin Lipidol* 22: 79-85).

Sortilin liên kết với protein Progranulin (PGRN) được tiết ra và gắn đích nó để gây thoái biến lysosom, nhờ đó điều hòa âm mức PGRN ngoại bào (Hu, F *và đồng tác giả* (2010) *Neuron 68*, 654-667. Do đó, sự thiếu hụt Sortilin làm tăng đáng kể mức PGRN huyết tương cả ở mô hình chuột *in vivo* và tế bào người *in vitro* (Carrasquillo, M.M *và đồng tác giả*, (2010) *Am J Hum Genet 87*, 890-897; Lee, W.C *và đồng tác giả*, (2014) *Hum Mol Genet* 23, 1467-1478). Ngoài ra, hiện tượng đa hình ở Sortilin đã được chỉ ra là liên quan chặt chẽ với mức PGRN huyết thanh ở người (Carrasquillo MM *e al*., (2010), *Am J Hum Genet*. 10; 87(6):890-7).

Progranulin (PGRN) là protein được tiết ra, giống yếu tố tăng trưởng, dinh dưỡng, và chống viêm, nó cũng đóng vai trò làm adipokine liên quan đến bệnh béo phì do chế độ ăn và tình trạng kháng insulin (Nguyen DA *và đồng tác giả*, (2013). *Trends in Endocrinology and Metabolism*, *24*, 597- 606). Sự thiếu hụt progranulin gây ra khoảng

25% toàn bộ các dạng di truyền của bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương (FTD), một bệnh thoái hóa thần kinh khởi phát sớm. Bệnh nhân có các đột biến mất chức năng dị hợp tử ở PGRN có mức protein này ở ngoại bào giảm ~50% và họ chắc chắn sẽ mắc bệnh FTD, do đó PGRN là gen gây bệnh của bệnh này (Baker, M *và đồng tác giả*, (2006) *Nature* 442, 916-919; Carecchio M *và đồng tác giả*, (2011) *J Alzheimers Dis* 27, 781-790; Cruts, M *và đồng tác giả*, (2008) *Trends Genet* 24, 186-194; Galimberti, D *và đồng tác giả*, (2010) *J Alzheimers Dis* 19, 171-177). Ngoài ra, các alen đột biến PGRN đã được phát hiện ở các bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer (Seelaar, H *và đồng tác giả*, (2011). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82, 476-486). Quan trọng là, PGRN đóng vai trò bảo vệ ở một số mô hình bệnh với mức PGRN tăng, thúc đẩy sự phục hồi chức năng từ bệnh thiếu máu cục bộ (Tao, J *và đồng tác giả*, (2012) *Brain Res 1436*, 130-136; Egashira, Y. *và đồng tác giả*, (2013). *J Neuroinflammation* 10, 105), ngăn chặn sự mất vận động ở ở mô hình bệnh Parkinson (Van Kampen, J.M *và đồng tác giả* (2014). *PLoS One* 9, e97032), làm giảm bệnh lý học ở mô hình bệnh xơ cứng teo cơ một bên (Laird, A.S *và đồng tác giả*, (2010). *PLoS One 5*, e13368.) và bệnh viêm khớp (Tang, W *và đồng tác giả*, (2011). *Science 332*, 478-484) và ngăn ngừa mất trí nhớ ở mô hình bệnh Alzheimer (Minami, S.S *và đồng tác giả*, (2014). *Nat Med* 20, 1157-1164).

Sortilin cũng liên kết trực tiếp với tiền neurotrophin, như tiền yếu tố tăng trưởng thần kinh (tiền NGF), tiền BDNF, tiền neurotrophin-3, *v.v.*, mà neo vào miền của tiền protein và thường có khả năng gây chết tế bào theo chương trình. Các tiền chất tiền neurotrophin này được giải phóng trong quá trình bị stress, và Sortilin tham gia vào việc điều hòa sự giải phóng cũng như sự liên kết của chúng trên tế bào nhận và kích thích sự chết tế bào theo chương trình kết hợp với p75NTR (Willnow, TE *và đồng tác giả*, (2008) *Nat Rev Neurosci* 9: 899-909; Nykjaer, A *và đồng tác giả, Trends Neurosci* 35: 261-270; và Nykjaer, A *và đồng tác giả,* (2004) *Nature* 427: 843-848; Hiroko Yano *và đồng tác giả*, (2009) *J Neurosci.*; 29: 14790–14802.Teng H.K., *và đồng tác giả, J. Neurosci.* 25:5455-5463(2005)). Sortilin cũng liên kết trực tiếp với p75NTR (Skeldal S *và đồng tác giả*, (2012) *J Biol Chem.*; 287:43798). Sortilin cũng liên kết với neurotensin trong vùng trùng một phần với liên kết progranulin (Quistgaard, EM *và đồng tác giả*, (2009) *Nat Struct Mol Biol* 16: 96-98; và Zheng, Y *và đồng tác giả*, *PLoS One* 6: e21023). Sortilin cũng tương tác với các thụ thể Trk NTRK1, NTRK2, và NTRK3; và có thể điều hòa sự vận chuyển sợi trục về phía trước và sự truyền tín hiệu của chúng (Vaegter, CB *và đồng tác giả*, (2011) *Nat.*

Neurosci. 14:54-61). Sortilin cũng tương tác với và điều hòa việc xử lý và vận chuyển các protein tiền chất dạng tinh bột và sự sản sinh các peptit dạng tinh bột beta gây bệnh (Gustafsen C *và đồng tác giả*, (2013). *J Neurosci.* 2;33(1):64-71).

Sortilin cũng đã được chỉ ra là liên kết với apolipoprotein và lipoprotein lipaza; do đó, sự thiếu hụt nó dẫn đến sự giải phóng VLDL từ gan giảm và cholesterol giảm (Willnow, TE *và đồng tác giả*, (2011) *Curr Opin Lipidol* 22: 79-85; Kjolby, M *và đồng tác giả*, (2010) *Cell Metab* 12: 213-223; Nilsson, SK *và đồng tác giả*, (2007) *Biochemistry* 46: 3896-3904.; Nilsson, SK *và đồng tác giả*, (2008) *J Biol Chem* 283: 25920-25927; và Klinger, SC *và đồng tác giả*, (2011) *J Cell Sci* 124: 1095-1105). Gần đây, Sortilin đã được ám chỉ là liên kết trực tiếp với APP (Gustafsen, C *và đồng tác giả*, (2013) *J. Neurosc*. 33:64-71) và cả với enzym xử lý APP BACE1 (Gustafsen, C *và đồng tác giả*, (2013) *J. Neurosc*. 33:64-71; và Finan, GM *và đồng tác giả, J Biol Chem* 286: 12602-12616). Sortilin còn liên kết với apolipoprotein E (APOE), với peptit A beta (Carlo, AS *và đồng tác giả*, (2013) *J. Neurosc*, 33: 358-370), và với PCSK9 (Gustafsen *và đồng tác giả*, (2014) *Cell Metab*, 19: 310-318). Sortilin còn được biết là liên kết với và điều hòa các mức ngoại bào của PCSK9, mà điều khiển các thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp để gây thoái biến trong lysosom, gây ra các mức LDL cholesterol tăng (Gustafsen C *và đồng tác giả*, (2014). *Cell Metab.* 2014 Feb 4;19(2):310-8).

Khi có mặt trong các túi nội bào như endosom, miền ngoại bào đầu cùng amino của Sortilin được hướng về phía lòng ống, nơi mà protein hàng hóa của túi có mặt. Tuy nhiên miền nội bào/tế bào chất đầu cùng carboxy của Sortilin liên kết với một loạt protein tiếp hợp, điều hòa sự vận chuyển của nó từ bề mặt và bên trong các ngăn nội bào. Các protein này bao gồm AP2 (protein tiếp hợp clathrin để điều biến sự nhập bào từ bề mặt tế bào), và phức hợp Retromer/AP1, mà điều biến sự di chuyển từ các endosom sớm đến Golgi để tái tuần hoàn; và sự tương tác với các protein họ GGA (định vị Golgi, chứa tai gamma, liên kết yếu tố ADP-ribosyl hóa) để dịch chuyển từ Golgi trực tiếp đến endosom sớm, thường là để thoái biến tiếp qua lysosom. Do đó, Sortilin có thể liên kết với phối tử ở miền lòng ống của nó, trong khi gắn kết với các protein tiếp hợp tế bào chất mà quyết định đích đến của nó để quyết định số phận trong tế bào, như thoái biến đối với Progranulin và các yếu tố khác.

Thông qua các tương tác khác nhau của nó với protein, như Progranulin, Sortilin và nhiều phối tử của nó đã được chỉ ra là có liên quan đến nhiều bệnh, rối loạn và tình trạng

khác nhau, như bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, các kiểu hình bệnh xơ cứng teo cơ một bên-bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh trầm cảm, rối loạn tâm thần học thần kinh, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, bệnh tăng nhãn áp, tổn thương não do chấn thương, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, sự lành vết thương, đột quỵ, bệnh viêm khớp, và bệnh mạch máu xơ vữa động mạch.

Do đó, có nhu cầu về các kháng thể điều trị liên kết đặc hiệu với protein Sortilin và phong bế sự liên kết của Sortilin với phối tử của nó, như Progranulin, hoặc theo cách khác điều hòa nồng độ hữu hiệu của các phối tử này, để điều trị một hoặc nhiều bệnh, rối loạn, và các tình trạng liên quan đến hoạt tính Sortilin.

Tất cả các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở đây, bao gồm các patent, các đơn yêu cầu cấp patent và các công bố, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế nói chung đề cập đến các chế phẩm chứa kháng thể, *ví dụ*, các kháng thể đơn dòng, kháng thể khảm, kháng thể được làm tương thích với người, các đoạn kháng thể, *v.v.*, mà liên kết đặc hiệu với Sortilin người, và đến phương pháp sử dụng các chế phẩm này.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein Sortilin, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng này chứa HVR-H1 chứa SEQ ID NO: 1, HVR-H2 chứa SEQ ID NO: 2 hoặc SEQ ID NO:3, và HVR-H3 chứa SEQ ID NO: 5 hoặc SEQ ID NO: 6; và vùng biến đổi chuỗi nhẹ này chứa HVR-L1 chứa bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 8-27, HVR-L2 chứa SEQ ID NO: 29 hoặc SEQ ID NO: 30, và HVR-L3 chứa SEQ ID NO: 32.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi

chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRVS (SEQ ID NO: 30), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLES (SEQ ID NO: 3), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 10), HVR-L2

chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 21), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 26), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQGLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 27), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein Sortilin, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong

đó vùng biến đổi chuỗi nặng này chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), và HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ này chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein Sortilin, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng với HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), và HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ này chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các khía cạnh trên đây, kháng thể kháng Sortilin: (a) làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào nhiều hơn mức giảm gây ra bởi kháng thể kháng Sortilin chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự của SEQ ID NO: 56 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự của SEQ ID NO: 79; (b) làm tăng mức Progranulin ngoại bào nhiều hơn mức tăng gây ra bởi kháng thể kháng Sortilin chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự của SEQ ID NO: 56 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự của SEQ ID NO: 79; (c) ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin nhiều hơn mức độ ức chế gây ra bởi kháng thể kháng Sortilin chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự của SEQ ID NO: 56 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự của SEQ ID NO: 79; hoặc (d) sự kết hợp bất kỳ của (a)–(c). Theo một số phương án của bất kỳ trong số các khía cạnh trên đây, kháng thể kháng Sortilin: (a) làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào nhiều hơn mức giảm gây ra bởi kháng thể kháng Sortilin được chọn từ nhóm bao gồm S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, hoặc S-60-8; (b) làm tăng mức Progranulin ngoại bào nhiều hơn mức tăng gây ra bởi kháng thể kháng Sortilin được chọn từ nhóm bao gồm S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, hoặc S-60-8; (c) ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin nhiều hơn mức độ ức chế gây ra bởi kháng thể kháng Sortilin được chọn từ nhóm bao gồm S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, hoặc S-60-8; hoặc (d) sự kết hợp bất kỳ của (a)–(c).

Một số khía cạnh của sáng chế đề xuất kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 54-56; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 57-58, 60-78, hoặc 80.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 59.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 78.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 79.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi

chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 80.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein Sortilin, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein Sortilin, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 60.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein Sortilin, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 61.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein Sortilin, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 72.

Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với bất kỳ trong số các khía cạnh trên đây, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế thuộc lớp IgG, lớp IgM, hoặc lớp IgA. Theo một số phương án cụ thể, kháng thể kháng Sortilin thuộc lớp IgG và có isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4. Theo một số phương án của sáng chế, được đề xuất là kháng thể kháng Sortilin thuộc isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4, trong đó (a) kháng thể này là isotyp IgG1 hoặc IgG2 và vùng Fc chứa đột biến thế axit amin ở vị trí P331S, trong đó việc đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU; (b) kháng thể này là isotyp IgG1 và vùng Fc chứa các đột biến thế axit amin ở các vị trí L234A, L235A, và P331S, trong đó việc đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU; (c) kháng thể này là isotyp IgG1, IgG2, hoặc IgG4 và vùng Fc chứa đột biến thế axit amin ở vị trí N297A, trong đó việc đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU; hoặc (d) vùng Fc chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí S267E và L328F, trong đó việc đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, kháng thể này là isotyp IgG1 và vùng Fc chứa các đột biến thế axit amin ở các vị trí L234A, L235A, và P331S, trong đó việc đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein Sortilin, trong đó kháng thể này chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 142.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein Sortilin,

trong đó kháng thể này chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 138 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 142.

Trong một số phương án theo sáng chế, protein Sortilin là protein của người. Theo một số phương án, protein Sortilin là protein kiểu hoang. Trong một số phương án, protein Sortilin là biến thể xuất hiện tự nhiên. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết đặc hiệu với protein Sortilin người. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với bất kỳ trong số các phương án trước, kháng thể này là kháng thể người, kháng thể đặc hiệu kép, kháng thể đơn dòng, kháng thể đa giá, kháng thể liên hợp, hoặc kháng thể khảm. Trong một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế là kháng thể đơn dòng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế là kháng thể đặc hiệu kép nhận biết kháng nguyên thứ nhất và kháng nguyên thứ hai. Trong một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép theo sáng chế nhận biết cả Sortilin và kháng nguyên tạo thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não. Trong một số phương án cụ thể, kháng nguyên thứ nhất là Sortilin và kháng nguyên thứ hai là Sortilin, thụ thể transferrin (TR), thụ thể insulin (HIR), thụ thể yếu tố sinh trưởng giống insulin (IGFR), protein liên quan đến thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp 1 và 2 (LPR-1 và 2), thụ thể độc tố bạch hầu, CRM197, kháng thể miền đơn llama, TMEM 30(A), miền tải nạp protein, TAT, Syn-B, penetratin, poly-arginin peptit, angiopep peptit, basigin, Glut1, CD98hc, hoặc ANG1005.

Trong một số phương án theo sáng chế, kháng thể kháng Sortilin là đoạn kháng thể liên kết với protein Sortilin người. Trong một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là đoạn kháng thể liên kết với một hoặc nhiều protein của người được chọn từ nhóm bao gồm Sortilin người, biến thể xuất hiện tự nhiên của Sortilin người, và biến thể bệnh của Sortilin người. Trong một số phương án mà có thể được kết hợp với bất kỳ trong số các phương án trên đây, đoạn kháng thể kháng Sortilin là đoạn Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv, hoặc scFv.

Trong một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng Sortilin, trong đó (a) kháng thể kháng Sortilin này làm tăng mức Progranulin ngoại bào, làm giảm mức Sortilin tế bào, ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng; (b) kháng thể kháng Sortilin làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào, làm tăng mức Progranulin ngoại bào, ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng; (c) kháng thể kháng Sortilin làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào, làm

giảm mức bên trong tế bào của Sortilin, làm giảm tổng các mức của Sortilin, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng; (d) kháng thể kháng Sortilin gây ra sự thoái biến Sortilin, sự phân cắt Sortilin, sự nội bào hóa Sortilin, sự điều hòa giảm Sortilin, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng; (e) kháng thể kháng Sortilin làm giảm mức Sortilin tế bào và ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin; (f) kháng thể kháng Sortilin làm giảm mức Sortilin tế bào và làm tăng mức Progranulin tế bào; và/hoặc (g) kháng thể kháng Sortilin làm tăng nồng độ hữu hiệu của Progranulin.

Trong một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng Sortilin, trong đó kháng thể kháng Sortilin này làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào, làm tăng mức Progranulin ngoại bào, ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng. Trong một số phương án, kháng thể kháng Sortilin có hằng số phân ly (K_D) đối với Sortilin người thấp hơn đến 2,5 lần so với kháng thể kháng Sortilin chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự của SEQ ID NO: 56 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự của SEQ ID NO: 79, trong đó K_D được xác định bằng FACS (*xem, ví dụ*, **Ví dụ 1**). Trong một số phương án, kháng thể này có hằng số phân ly (K_D) đối với Sortilin người thấp hơn trên 1 và đến khoảng 2,1 lần so với kháng thể kháng Sortilin chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự của SEQ ID NO: 56 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự của SEQ ID NO: 79, trong đó K_D được xác định bằng FACS. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin có hằng số phân ly (K_D) đối với Sortilin người nằm trong khoảng từ 1,10E-8 M đến khoảng 4,68E-10 M trong đó K_D được xác định bằng FACS (*xem, ví dụ*, **Ví dụ 1**), hoặc khoảng 270 đến khoảng 2910 pM trong đó K_D được xác định bằng phương pháp giao thoa lớp sinh học (*xem, ví dụ*, Ví dụ 4). Trong một số phương án, kháng thể này có hằng số phân ly (K_D) đối với Sortilin người nằm trong khoảng từ 5,0E-10 M đến khoảng 1,0E-9 M trong đó K_D được xác định bằng FACS, hoặc khoảng 250-500 pM trong đó K_D được xác định bằng phương pháp giao thoa lớp sinh học.

Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với bất kỳ trong số các phương án trước, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế (a) làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) nhỏ hơn 150 pM, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; (b) làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào nhiều hơn khoảng 50% ở 1,25 nM IgG, nhiều hơn khoảng 80% ở 0,63 nM IgG, hoặc nhiều hơn khoảng 69% ở 150 nM IgG so với đối chứng, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; làm tăng sự tiết Progranulin nhiều hơn khoảng 1,13 lần so với đối chứng ở 0,63 nM IgG, hoặc nhiều

hơn khoảng 1,22 lần so với đối chứng ở 50 nM IgG, như được đo bằng ELISA chuẩn; phong bế sự liên kết của Progranulin với Sortilin với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) nhỏ hơn ,325 nM, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; (e) phong bế sự liên kết của Progranulin với Sortilin nhiều hơn khoảng 88% ở 50 nM IgG, hoặc nhiều hơn khoảng 27,5% ở 150 nM IgG so với đối chứng, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; hoặc (f) sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế (a) làm giảm mức Sortilin ở bề mặt tế bào với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) nhỏ hơn 681 pM, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; (b) làm giảm mức Sortilin ở bề mặt tế bào nhiều hơn khoảng 40% ở 1,25 nM IgG, nhiều hơn khoảng 29% ở 0,6 nM IgG, hoặc nhiều hơn khoảng 62% ở 150 nM IgG so với đối chứng, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; (c) làm tăng sự tiết Progranulin nhiều hơn khoảng 1,11 lần so với đối chứng ở 0,63 nM IgG, hoặc nhiều hơn khoảng 1,75 lần so với đối chứng ở 50 nM IgG, như được đo bằng ELISA chuẩn; (d) phong bế sự liên kết của Progranulin với Sortilin với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) nhỏ hơn 0,751 nM, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; (e) phong bế sự liên kết của Progranulin với Sortilin nhiều hơn khoảng 90% ở 50 nM IgG, hoặc nhiều hơn khoảng 95% ở 150 nM IgG so với đối chứng, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; hoặc (f) sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế cạnh tranh với kháng thể chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-16, S-60-18, S-60-19, S-60-24, và sự kết hợp bất kỳ của chúng để liên kết với Sortilin. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với bất kỳ trong số các phương án trước, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế gần như liên kết với cùng một epitop Sortilin với kháng thể chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-16, S-60-18, S-60-19, và S-60-24.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến kháng thể được tạo ra bằng bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây. Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất axit nucleic được phân lập chứa trình tự axit nucleic mã hóa kháng thể kháng Sortilin thuộc bất kỳ một trong số các khía cạnh và phương án trên đây. Theo đó, một số khía cạnh đề xuất vectơ chứa axit nucleic mã hóa kháng thể kháng Sortilin, và một số khía cạnh đề xuất tế bào chủ

được phân lập chứa vectơ này. Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất kháng thể kháng Sortilin mà liên kết với Sortilin, bao gồm việc nuôi cấy tế bào chủ được phân lập này nhờ đó kháng thể kháng Sortilin được tạo ra. Trong một số phương án, phương pháp này còn bao gồm thu hồi kháng thể được sản sinh ra bởi tế bào này. Theo một số khía cạnh, được đề xuất ở đây là kháng thể phân lập liên kết với Sortilin và được tạo ra bằng phương pháp theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa bất kỳ trong số kháng thể kháng Sortilin được mô tả ở đây và chất mang dược dụng. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng bất kỳ trong số các kháng thể hoặc chế phẩm được mô tả ở đây để bào chế, hoặc sản xuất thuốc. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng bất kỳ trong số các kháng thể hoặc chế phẩm được mô tả ở đây để bào chế hoặc sản xuất thuốc để điều trị bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, bệnh đau thần kinh, bệnh sa sút trí tuệ, đột quỵ, bệnh Parkinson, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, bệnh thoái hóa võng mạc, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, bệnh tăng nhãn áp, bệnh đa xơ cứng, bệnh sốc nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn, bệnh viêm khớp, hoặc bệnh viêm xương khớp. Một số phương án đề xuất kháng thể hoặc chế phẩm được mô tả ở đây để sử dụng trong phương pháp điều trị. Một số phương án đề xuất kháng thể hoặc chế phẩm được mô tả ở đây để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, bệnh đau thần kinh, bệnh sa sút trí tuệ, đột quỵ, bệnh Parkinson, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, bệnh thoái hóa võng mạc, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, bệnh tăng nhãn áp, bệnh đa xơ cứng, bệnh sốc nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn, bệnh viêm khớp, hoặc bệnh viêm xương khớp.

Theo một số khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc bệnh, rối loạn hoặc tổn thương, bao gồm bước sử dụng cho cá thể cần điều trị lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế. Theo một số phương án, bệnh, rối loạn hoặc tổn thương này được chọn từ nhóm bao gồm bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh Alzheimer,

bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, bệnh đau thần kinh, bệnh sa sút trí tuệ, đột quỵ, bệnh Parkinson, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, bệnh thoái hóa võng mạc, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, bệnh tăng nhãn áp, bệnh đa xơ cứng, bệnh sốc nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn, bệnh viêm khớp, và bệnh viêm xương khớp. Theo một số phương án, bệnh, rối loạn hoặc tổn thương này được chọn từ bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh Alzheimer, và bệnh xơ cứng teo cơ một bên.

Theo một số khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp ức chế một hoặc nhiều trong số bệnh viêm thần kinh, bệnh lý sợi trục được đặc trưng ở sự phát triển quá mức sợi trục ngắn và sự phân nhánh bất thường, sự hoạt hóa tế bào vi thần kinh đệm, và phản ứng viêm, bao gồm bước sử dụng cho cá thể này lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế.

Theo một số khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp thúc đẩy một hoặc nhiều trong số sự lành vết thương, sự tự thực bào, và sự thải trừ của các protein kết tụ, bao gồm bước sử dụng cho cá thể này lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế.

Theo một số khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc bệnh viêm khớp, bao gồm bước sử dụng cho cá thể này lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế.

Theo một số khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp làm giảm sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm, bao gồm bước sử dụng cho cá thể này lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm được chọn từ nhóm bao gồm IL-6, IL12p70, IL12p40, IL-1β, TNF-α, CXCL1, CCL2, CCL3, CCL4, và CCL5.

Theo một số khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào biểu hiện Sortilin tiếp xúc với kháng thể kháng Sortilin hoặc dược phẩm theo sáng chế. Theo một số phương án, tế bào này là *in vitro*. Theo một số phương án, tế bào này là *in vivo*. Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước làm giảm mức Sortilin được biểu hiện trên bề mặt tế bào. Theo một số phương án, các mức ngoại bào của Progranulin được gia tăng.

Theo một số khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp làm tăng mức

Progranulin ở cá thể cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho cá thể này lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin hoặc dược phẩm theo sáng chế. Theo một số phương án, các mức Progranulin được gia tăng trong huyết tương. Theo một số phương án, các mức Progranulin được gia tăng trong dịch não tủy. Theo một số khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp làm giảm các mức Sortilin ở cá thể cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho cá thể này lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin hoặc dược phẩm theo sáng chế. Theo một số phương án, các mức Sortilin được làm giảm trong các tế bào bạch cầu ngoại vi. Theo một số phương án, cá thể này có một hoặc nhiều đột biến trong gen mã hóa Progranulin. Theo một số phương án, cá thể này là dị hợp tử đối với một hoặc nhiều đột biến gây mất chức năng trong gen mã hóa Progranulin. Theo một số phương án, cá thể này có đột biến lặp trình tự ngắn sáu nucleotit c9orf72. cá thể này mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh Alzheimer, hoặc bệnh xơ cứng teo cơ một bên.

Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với bất kỳ trong số các khía cạnh hoặc phương án trên đây, sáng chế đề xuất phương pháp, trong đó kháng thể kháng Sortilin bao gồm hai hoặc nhiều kháng thể kháng Sortilin.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1A-1C cung cấp các nghiên cứu dược động học và dược lực học về động vật linh trưởng không phải người được cho sử dụng các liều đơn của kháng thể kháng Sortilin S-60-15.1 [N33T] LALAPS (S-60-15.1 [N33T] với huIgG1 có các đột biến L234A/L235A/P331S). **FIG. 1A** cung cấp mức SORT1 trong các tế bào bạch cầu ngoại vi dưới dạng tỷ lệ phần trăm so với đường cơ sở ở các thời điểm được chỉ định sau khi điều trị (giờ) bằng các liều kháng thể kháng Sortilin cụ thể. Sự biểu hiện SORT1 giảm với tất cả các liều kháng thể kháng Sortilin được thử nghiệm. Các liều kháng thể cao hơn (60 mg/kg, 200 mg/kg) gây ra sự giảm vừa sớm hơn vừa kéo dài hơn của các mức SORT1 so với các liều kháng thể kháng Sortilin thấp hơn (5mg/kg, 20 mg/kg). **FIG. 1B** cung cấp các mức PGRN trong huyết tương dưới dạng tỷ lệ phần trăm so với đường cơ sở ở các thời điểm được chỉ định sau khi điều trị (giờ) bằng các liều kháng thể kháng Sortilin cụ thể. Các mức PGRN gia tăng theo kiểu phụ thuộc liều và thời gian. Cụ thể là, các mức PGRN huyết tương tăng 3 đến 4 lần ở C_{max}, so với các mức đường cơ sở, đối với tất cả các liều kháng thể kháng Sortilin được thử nghiệm và vẫn tăng trong khoảng thời gian dài hơn ở các liều

kháng thể cao hơn. **FIG. 1C** cung cấp các mức PGRN trong CSF (cerebrospinal fluid:dịch não tủy) dưới dạng tỷ lệ phần trăm so với đường cơ sở ở các thời điểm được chỉ định sau khi điều trị (giờ) bằng các liều kháng thể kháng Sortilin cụ thể. Các mức PGRN trong CSF tăng 2 đến 3 lần trên đường cơ sở ở động vật được sử dụng 20 mg/kg, 60 mg/kg, hoặc 200 mg/kg. Như được quan sát thấy với các mức PGRN huyết tương (**FIG. 1B**), các mức PGRN trong CSF vẫn gia tăng theo thời gian trong các nhóm liều kháng thể cao hơn. Đối với **FIG. 1A-1C**, n = 3 động vật mỗi liều.

FIG. 2A-2C cung cấp các nghiên cứu dược động học và dược lực học của động vật linh trưởng không phải người được sử dụng các liều lặp lại của kháng thể kháng Sortilin S-60-15.1 [N33T] LALAPS. Động vật (2 đực và 2 cái) được cho sử dụng kháng thể kháng Sortilin S-60-15.1 [N33T] LALAPS ở liều 60mg/kg một lần mỗi tuần trong bốn tuần. Các ngày có sử dụng liều được thể hiện bằng các đường nét đứt dọc. **FIG. 2A** cung cấp giá trị trung bình (+/- độ lệch chuẩn (standard deviation: SD)) của nồng độ SORT1 trong các tế bào bạch cầu ngoại vi (white blood cell: WBC) dưới dạng tỷ lệ phần trăm của đường cơ sở ở các thời điểm được chỉ định (ngày). Các mức SORT1 trong các tế bào bạch cầu ngoại vi vẫn giảm trong suốt thời gian nghiên cứu. **FIG. 2B** cung cấp giá trị trung bình (+/- độ lệch chuẩn) của nồng độ PGRN trong huyết tương dưới dạng tỷ lệ phần trăm của đường cơ sở (được chuẩn hóa) ở các thời điểm được chỉ định (ngày). Các mức PGRN huyết tương tăng 5 đến 6 lần trên đường cơ sở ở các mức đỉnh. Sự giảm PGRN trong huyết tương được quan sát thấy sau khi sử dụng lần thứ tư và lần cuối cùng kháng thể kháng Sortilin; tuy nhiên, các mức PGRN huyết tương vẫn gia tăng 2 lần trên đường cơ sở. **FIG. 2C** cung cấp giá trị trung bình (+/- độ lệch chuẩn) của nồng độ PGRN trong CSF dưới dạng tỷ lệ phần trăm của đường cơ sở (được chuẩn hóa) ở các thời điểm được chỉ định (ngày). Các mức PGRN trong CSF gia tăng 3 đến 4 lần trên đường cơ sở (**FIG. 2C**).

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "ngăn ngừa" bao gồm cung cấp tác dụng phòng ngừa đối với sự xuất hiện hoặc tái phát bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng cụ thể ở cá thể. Cá thể có thể có khả năng mắc, dễ bị mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng cụ thể, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này, nhưng vẫn chưa được chẩn đoán là mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này.

Như được sử dụng ở đây, cá thể "*có nguy cơ*" phát triển bệnh, rối loạn hoặc tình trạng cụ thể có thể có hoặc có thể không có bệnh hoặc triệu chứng bệnh có thể phát hiện được, và có thể đã hoặc có thể chưa thể hiện bệnh hoặc triệu chứng bệnh phát hiện được trước khi điều trị bằng phương pháp điều trị được mô tả ở đây. "Có nguy cơ" có nghĩa là cá thể có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ, là các tham số đo lường được tương quan với sự phát triển của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng cụ thể, như đã biết trong lĩnh vực này. Cá thể có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ này có xác suất phát triển bệnh, rối loạn hoặc tình trạng cụ thể cao hơn so với cá thể không có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "*điều trị*" dùng để chỉ sự can thiệp lâm sàng được thiết kế để làm thay đổi tiến trình tự nhiên của cá thể đang được điều trị trong suốt tiến trình bệnh học lâm sàng. Các tác dụng mong muốn của việc điều trị bao gồm làm giảm tốc độ phát triển của bệnh, cải thiện hoặc làm thuyên giảm tình trạng bệnh, và làm giảm hoặc cải thiện tiên lượng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng cụ thể. Cá thể "được điều trị" thành công, ví dụ, nếu một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh, rối loạn hoặc tình trạng cụ thể được giảm nhẹ hoặc triệt tiêu.

"*Lượng hữu hiệu*" đề cập đến ít nhất là một lượng có tác dụng, ở các liều và trong các khoảng thời gian cần thiết, để đạt được kết quả phòng ngừa và điều trị bệnh mong muốn. Lượng hữu hiệu có thể được cung cấp trong một hoặc nhiều lần sử dụng. Lượng hữu hiệu ở đây có thể thay đổi theo các yếu tố như tình trạng bệnh, tuổi, giới tính, và khối lượng của cá thể, và khả năng mà việc điều trị gây ra đáp ứng mong muốn ở cá thể. Lượng hữu hiệu cũng là lượng mà trong đó tác dụng gây độc hoặc tác dụng có hại bất kỳ của việc điều trị bị lấn át bởi những tác dụng có lợi cho việc điều trị. Đối với ứng dụng phòng bệnh, các kết quả mong muốn hoặc có lợi bao gồm các kết quả như loại bỏ hoặc làm giảm nguy cơ, giảm nhẹ mức độ trầm trọng, hoặc trì hoãn sự khởi phát của bệnh, bao gồm triệu chứng hóa sinh, triệu chứng mô học và/hoặc triệu chứng hành vi của bệnh, các biến chứng của nó và các kiểu hình bệnh lý trung gian xuất hiện trong suốt quá trình phát triển của bệnh. Đối với ứng dụng chữa bệnh, các kết quả mong muốn hoặc có lợi bao gồm các kết quả lâm sàng như làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, làm tăng chất lượng cuộc sống của những người mắc bệnh, làm giảm liều lượng của các thuốc khác cần thiết để điều trị bệnh, tăng cường tác dụng của thuốc khác như thông qua việc gắn đích, trì hoãn sự phát triển của bệnh, và/hoặc kéo dài thời gian sống. Lượng hữu hiệu của thuốc, hợp chất hoặc dược phẩm là lượng đủ để thực hiện việc điều trị phòng ngừa hoặc chữa bệnh trực tiếp

hoặc gián tiếp. Như được hiểu trong ngữ cảnh lâm sàng, lượng hữu hiệu của thuốc, hợp chất, hoặc dược phẩm có thể hoặc không thể đạt được khi kết hợp với thuốc, hợp chất, hoặc dược phẩm khác. Do đó, "lượng hữu hiệu" có thể được xem xét trong ngữ cảnh sử dụng một hoặc nhiều dược chất, và một chất đơn lẻ có thể được xem là được cung cấp ở lượng hữu hiệu nếu khi kết hợp với một hoặc nhiều chất khác, thì đạt được hoặc có thể đạt được kết quả mong muốn.

Như được sử dụng ở đây, sử dụng "*kết hợp*" với hợp chất hoặc chế phẩm khác bao gồm sử dụng đồng thời và/hoặc sử dụng ở các thời điểm khác nhau. Sử dụng kết hợp cũng bao gồm sử dụng dưới dạng chế phẩm kết hợp hoặc sử dụng dưới dạng các chế phẩm riêng biệt, bao gồm ở các tần suất sử dụng liều khác nhau hoặc ở các khoảng cách thời gian khác nhau, và sử dụng cùng một đường sử dụng hoặc nhiều đường sử dụng khác nhau.

"*Cá thể*" cho mục đích điều trị, phòng ngừa, hoặc làm giảm nguy cơ đề cập đến động vật bất kỳ được phân loại là động vật có vú, bao gồm con người, động vật nuôi và động vật trang trại, và động vật trong vườn thú, động vật thể thao hoặc thú cưng, như chó, ngựa, thỏ, gia súc, lợn, chuột hang, chuột nhảy, chuột nhắt, chồn sương, chuột cống, mèo và động vật tương tự. Tốt hơn, nếu cá thể này là người.

Thuật ngữ "Sortilin" hoặc "polypeptit Sortilin" được sử dụng thay thế lẫn nhau ở đây đề cập đến Sortilin tự nhiên bất kỳ từ nguồn động vật có vú bất kỳ, bao gồm linh trưởng (ví dụ, người và khỉ cynos) và động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt và chuột cống), trừ khi có quy định khác. Theo một số phương án, thuật ngữ này bao gồm cả trình tự kiểu hoang và trình tự biến thể xuất hiện tự nhiên, ví dụ, biến thể cắt nối hoặc biến thể alen. Theo một số phương án, thuật ngữ này bao gồm Sortilin chưa xử lý, "có độ dài đầy đủ" cũng như dạng bất kỳ của Sortilin mà thu được từ việc xử lý trong tế bào. Theo một số phương án, Sortilin là Sortilin người. Theo một số phương án, trình tự axit amin của Sortilin người được lấy làm ví dụ là SEQ ID NO: 81.

Thuật ngữ "kháng thể kháng Sortilin", "kháng thể mà liên kết với Sortilin", và "kháng thể mà liên kết đặc hiệu với Sortilin" đề cập đến kháng thể mà có khả năng liên kết với Sortilin với ái lực thích hợp sao cho kháng thể này là hữu ích để làm chất chẩn đoán và/hoặc chất điều trị trong việc gắn đích Sortilin. Trong một phương án, mức độ liên kết của kháng thể kháng Sortilin với polypeptit không phải Sortilin, không liên quan là nhỏ hơn khoảng 10% mức độ liên kết của kháng thể này với Sortilin như được đo, ví dụ, bằng thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA). Trong một số phương án, kháng thể liên kết với

Sortilin có hằng số phân ly (KD) là < 1μM, < 100 nM, < 10 nM, < 1 nM, < 0,1 nM, < 0,01 nM, hoặc < 0,001 nM (ví dụ, 10-8 M hoặc nhỏ hơn, ví dụ từ 10-8 M đến 10-13 M, ví dụ, từ 10-9 M đến 10-13 M). Trong một số phương án, kháng thể kháng Sortilin liên kết với epitop của Sortilin mà được bảo tồn trong Sortilin từ các loài khác nhau.

Thuật ngữ "*globulin miễn dịch*" (Ig) được sử dụng thay thế lẫn nhau với "*kháng thể*" ở đây. Thuật ngữ "kháng thể" ở đây được sử dụng theo nghĩa rộng nhất và bao hàm cụ thể các kháng thể đơn dòng, các kháng thể đa dòng, các kháng thể đa đặc hiệu (*ví dụ*, kháng thể đặc hiệu kép) bao gồm các kháng thể được tạo ra từ ít nhất hai kháng thể nguyên vẹn, và các đoạn kháng thể với điều kiện là chúng thể hiện tác dụng sinh học mong muốn.

"*Kháng thể tự nhiên*" thường là các glycoprotein có cấu trúc gồm bốn tiểu đơn vị khác loại có khối lượng khoảng 150.000 Daltons, tạo bởi hai chuỗi nhẹ ("L") giống nhau và hai chuỗi nặng ("H") giống nhau. Mỗi chuỗi nhẹ được liên kết với chuỗi nặng bằng một liên kết disulfua đồng hóa trị, mặc dù số liên kết disulfua thay đổi giữa các chuỗi nặng thuộc các isotyp globulin miễn dịch khác nhau. Mỗi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ còn có các cầu nối disulfua trong chuỗi cách đều nhau. Mỗi chuỗi nặng đều có, ở một đầu, miền biến đổi (V_H) theo sau là nhiều miền hằng định. Mỗi chuỗi nhẹ có miền biến đổi ở một đầu (V_L) và miền hằng định ở đầu còn lại của nó; miền hằng định của chuỗi nhẹ được sắp xếp thẳng hàng với miền hằng định thứ nhất của chuỗi nặng, và miền biến đổi chuỗi nhẹ được sắp xếp thẳng hàng với miền biến đổi của chuỗi nặng. Các gốc axit amin cụ thể được cho là tạo thành mặt phân cách giữa các miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng.

Đối với cấu trúc và đặc điểm của các lớp kháng thể khác nhau *xem, ví dụ*, *Basic and Clinical Immunology*, xuất bản lần 8, Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, trang 71 và Chương 6.

Chuỗi nhẹ từ loài có xương sống bất kỳ có thể được gán cho một trong hai typ riêng biệt một cách rõ ràng, được gọi là kappa ("κ") và lambda ("λ"), dựa vào trình tự axit amin của miền hằng định của chúng. Tùy thuộc vào trình tự axit amin của miền hằng định của chuỗi nặng của chúng (CH), globulin miễn dịch có thể được gán cho các lớp hoặc isotyp khác nhau. Có năm lớp globulin miễn dịch: IgA, IgD, IgE, IgG, và IgM, có các chuỗi nặng được ký hiệu lần lượt là alpha ("α"), delta ("δ"), epsilon ("ε"), gamma ("γ"), và mu ("μ"). Các lớp γ và α còn được chia thành các phân lớp (isotyp) trên cơ sở các khác biệt tương đối nhỏ trong chức năng và trình tự CH, *ví dụ*, người biểu hiện các phân lớp sau đây: IgG1,

IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, và IgA2. Các cấu trúc tiểu đơn vị và cấu hình ba chiều của các lớp khác nhau của globulin miễn dịch đã được biết rõ và được mô tả chung trong, ví dụ, Abbas *và đồng tác giả*, Cellular and Molecular Immunology, xuất bản lần 4 (W.B. Saunders Co., 2000).

"*Vùng biến đổi*" hoặc "*miền biến đổi*" của kháng thể, như kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, đề cập đến các miền đầu cùng amino của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể. Các miền biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có thể được gọi lần lượt là "V_H" và "V_L". Các miền này thường là các phần biến đổi nhiều nhất của kháng thể (so với các kháng thể khác thuộc cùng một lớp) và chứa các vị trí liên kết kháng nguyên.

Thuật ngữ "*biến đổi*" đề cập đến hiện tượng là một số đoạn của các miền biến đổi khác nhau rất nhiều về trình tự giữa các kháng thể, như các kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế. Miền biến đổi gây ra sự liên kết kháng nguyên và xác định tính đặc hiệu của kháng thể cụ thể đối với kháng nguyên cụ thể của nó. Tuy nhiên, khả năng biến đổi không được phân bố đồng đều trên toàn bộ chiều dài của các miền biến đổi này. Thay vào đó, nó được tập trung vào ba đoạn gọi là vùng siêu biến (HVR) trong cả miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng. Các phần được bảo tồn cao hơn của các miền biến đổi được gọi là vùng khung (FR). Mỗi miền biến đổi của chuỗi nặng và nhẹ tự nhiên bao gồm bốn vùng FR, phần lớn sử dụng cấu hình phiến beta, được nối bởi ba HVR, tạo thành các vòng kết nối, và trong một số trường hợp tạo thành một phần của cấu trúc phiến beta. Các HVR trong mỗi chuỗi được giữ rất gần với nhau bởi các vùng FR này và với các HVR từ chuỗi còn lại, góp phần tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên của kháng thể (*xem* Kabat và đồng tác giả, *Sequences of Immunological Interest*, xuất bản lần thứ năm, Viện sức khỏe quốc gia, Bethesda, MD (1991)). Các miền hằng định không trực tiếp tham gia vào việc liên kết kháng thể với kháng nguyên, nhưng thể hiện nhiều chức năng tác động khác nhau, như sự tham gia của kháng thể vào tác dụng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể.

Kháng thể "*được phân lập*", như kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, là kháng thể đã được xác định, tách và/hoặc thu hồi từ thành phần của môi trường sản sinh của nó (ví dụ, tự nhiên hoặc tái tổ hợp). Tốt hơn là, polypeptit được phân lập không kết hợp với tất cả các thành phần tạp nhiễm khác từ môi trường sản sinh của nó. Các thành phần tạp nhiễm từ môi trường sản sinh của nó, như các thành phần được tạo ra từ các tế bào được chuyển nhiễm tái tổ hợp, là các vật liệu gây cản trở các ứng dụng nghiên cứu, chẩn đoán hoặc điều trị của kháng thể này, và có thể bao gồm enzym, hormon và các chất tan là

protein hoặc không phải protein khác. Trong các phương án được ưu tiên, polypeptit này sẽ được tinh chế: (1) đến lớn hơn 95% khối lượng của kháng thể như được xác định bởi, ví dụ, phương pháp Lowry, và trong một số phương án, đến lớn hơn 99% khối lượng; (2) đến mức đủ để thu được ít nhất là 15 gốc của trình tự axit amin bên trong hoặc đầu cùng N bằng cách sử dụng thiết bị giải trình tự kiểu cốc quay, hoặc (3) đến đồng nhất bởi SDS-PAGE trong các điều kiện khử hoặc không khử sử dụng thuốc thử xanh Coomassie hoặc, tốt hơn là, thuốc nhuộm bạc. Kháng thể đã phân lập bao gồm kháng thể *in situ* trong tế bào T tái tổ hợp vì ít nhất một thành phần của môi trường tự nhiên của kháng thể này sẽ không có mặt. Tuy nhiên, thông thường, polypeptit hoặc kháng thể đã phân lập sẽ được tạo ra bằng ít nhất một bước tinh chế.

Thuật ngữ "*kháng thể đơn dòng*" như được sử dụng ở đây đề cập đến kháng thể, như kháng thể đơn dòng kháng Sortilin theo sáng chế, thu được từ nhóm các kháng thể gần như đồng nhất, *nghĩa là,* các kháng thể đơn lẻ tạo thành nhóm này là giống nhau, ngoại trừ các đột biến có thể xuất hiện tự nhiên và/hoặc các biến đổi sau dịch mã (*ví dụ*, hiện tượng đồng phân hóa, amit hóa, v.v.) mà có thể có mặt với lượng nhỏ. Các kháng thể đơn dòng có tính đặc hiệu cao, kháng lại một vị trí kháng nguyên duy nhất. Trái ngược với các chế phẩm kháng thể đa dòng thường bao gồm nhiều kháng thể khác nhau kháng lại các quyết định kháng nguyên (epitop) khác nhau, mỗi kháng thể đơn dòng kháng lại một quyết định kháng nguyên duy nhất trên kháng nguyên này. Ngoài tính đặc hiệu của chúng, các kháng thể đơn dòng là có lợi ở chỗ chúng được tổng hợp bởi môi trường nuôi cấy tế bào lai, không bị nhiễm bởi các globulin miễn dịch khác. Bổ ngữ "đơn dòng" cho biết đặc điểm của kháng thể này là thu được từ nhóm kháng thể gần như đồng nhất, và không được hiểu là đòi hỏi quy trình sản sinh kháng thể bằng phương pháp cụ thể bất kỳ. Ví dụ, các kháng thể đơn dòng được sử dụng theo sáng chế có thể được tạo ra bằng nhiều kỹ thuật khác nhau bao gồm, nhưng không giới hạn ở một hoặc nhiều phương pháp sau đây, các phương pháp gây miễn dịch cho động vật bao gồm, nhưng không giới hạn ở chuột cống, chuột nhắt, thỏ, chuột lang, chuột hang và/hoặc gà con bằng một hoặc nhiều ADN, hạt giống virut, (các) polypetit, và/hoặc (các) tế bào, các phương pháp lai, phương pháp tách dòng tế bào B, các phương pháp ADN tái tổ hợp, và các công nghệ để sản xuất kháng thể người hoặc kháng thể giống của người ở động vật có nhiều phần hoặc toàn bộ locut globulin miễn dịch người hoặc các gen mã hóa các trình tự globulin miễn dịch người.

Thuật ngữ "*kháng thể có độ dài đầy đủ*", "*kháng thể nguyên vẹn*" hoặc "*toàn bộ*

kháng thể" được sử dụng thay thế lẫn nhau để chỉ kháng thể, như kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, ở dạng gần như nguyên vẹn của nó, trái ngược với đoạn kháng thể. Cụ thể là, kháng thể nguyên vẹn bao gồm các kháng thể có chuỗi nặng và chuỗi nhẹ bao gồm vùng Fc. Các miền hằng định có thể là các miền hằng định của trình tự tự nhiên (*ví dụ*, miền hằng định của trình tự tự nhiên của người) hoặc các biến thể trình tự axit amin của nó. Trong một số trường hợp, kháng thể nguyên vẹn này có thể có một hoặc nhiều chức năng tác động.

"*Đoạn kháng thể*" chứa một phần của kháng thể nguyên vẹn, tốt hơn là vùng liên kết kháng nguyên và/hoặc vùng biến đổi của kháng thể nguyên vẹn này. Ví dụ về đoạn kháng thể bao gồm các đoạn Fab, Fab', $F(ab')_2$ và Fv; kháng thể kép; kháng thể tuyến tính (*xem,* U.S. Patent 5,641,870, Ví dụ 2; Zapata *và đồng tác giả, Protein Eng.* 8(10):1057-1062 (1995)); các phân tử kháng thể chuỗi đơn và các kháng thể đa đặc hiệu được tạo ra từ các đoạn kháng thể.

Sự cắt kháng thể bằng papain, như kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, tạo ra hai đoạn liên kết kháng nguyên giống nhau, được gọi là các đoạn "*Fab*", và đoạn "*Fc*" còn lại, ký hiệu phản ánh khả năng kết tinh dễ dàng. Đoạn Fab bao gồm toàn bộ mạch L cùng với miền vùng biến đổi của chuỗi H (V_H), và miền hằng định thứ nhất của một chuỗi nặng (C_H1). Mỗi đoạn Fab là đơn giá đối với sự liên kết kháng nguyên, *nghĩa là*, nó có một vị trí liên kết kháng nguyên. Việc xử lý kháng thể bằng pepsin tạo ra một đoạn $F(ab')_2$ lớn duy nhất mà gần như tương ứng với hai đoạn Fab liên kết disulfua có hoạt tính liên kết kháng nguyên khác nhau và vẫn có khả năng liên kết chéo kháng nguyên. Các đoạn Fab' khác với các đoạn Fab ở chỗ có một số gốc bổ sung ở đầu cùng carboxy của miền C_H1 bao gồm một hoặc nhiều xystein từ vùng bản lề của kháng thể. Fab'-SH là ký hiệu ở đây cho Fab' trong đó (các) gốc xystein của miền hằng định mang nhóm thiol tự do. Các đoạn kháng thể $F(ab')_2$ ban đầu được sản sinh dưới dạng các cặp đoạn Fab' mà có các xystein bản lề giữa chúng. Các kỹ thuật tạo cặp hóa học khác cho các đoạn kháng thể cũng đã được biết.

Đoạn Fc chứa các phần đầu cùng carboxy của cả hai mạch H được giữ với nhau bởi các disulfua. Các chức năng tác động của các kháng thể được quyết định bởi các trình tự trong vùng Fc, vùng này cũng được nhận biết bởi các thụ thể Fc (FcR) được tìm thấy trên một số loại tế bào.

"*Fv*" là đoạn kháng thể nhỏ nhất chứa vị trí liên kết và nhận biết kháng nguyên hoàn chỉnh. Đoạn này bao gồm dime của một miền vùng biến đổi chuỗi nặng và một miền vùng

biến đổi chuỗi nhẹ được liên kết chặt chẽ, không đồng hóa trị. Từ sự gấp nếp của hai miền này tạo ra sáu vòng siêu biến (mỗi 3 vòng từ mạch H và L) mà đóng góp các gốc axit amin cho sự liên kết kháng nguyên và mang lại tính đặc hiệu liên kết kháng nguyên cho kháng thể này. Tuy nhiên, ngay cả miền biến đổi đơn (hoặc một nửa Fv chỉ chứa ba HVR đặc hiệu đối với kháng nguyên) có khả năng nhận biết và liên kết kháng nguyên, mặc dù ở ái lực thấp hơn so với toàn bộ vị trí liên kết.

"*Fv mạch đơn*" còn được viết tắt là "*sFv*" hoặc "*scFv*" là các đoạn kháng thể mà chứa các miền kháng thể VH và VL được nối vào mạch polypeptit đơn. Tốt hơn là, sFv polypeptit còn bao gồm cầu nối polypeptit giữa các miền V_H và V_L mà cho phép sFv tạo ra cấu trúc mong muốn để liên kết kháng nguyên. Để xem lại về sFv, *xem* Pluckthun trong *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, tập 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, trang 269-315 (1994).

"*Đoạn chức năng*" của kháng thể, như kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, bao gồm một phần của kháng thể nguyên vẹn, thường bao gồm vùng liên kết kháng nguyên hoặc vùng biến đổi của kháng thể nguyên vẹn hoặc vùng F của kháng thể mà vẫn giữ được hoặc có khả năng liên kết FcR được biến đổi. Ví dụ về các đoạn kháng thể bao gồm kháng thể tuyến tính, các phân tử kháng thể chuỗi đơn và các kháng thể đa đặc hiệu được tạo thành từ các đoạn kháng thể.

Thuật ngữ "*kháng thể kép*" đề cập đến các đoạn kháng thể nhỏ được tạo ra bằng cách tạo cấu trúc các đoạn sFv (xem đoạn trên) với các cầu nối ngắn (khoảng 5-10) gốc) giữa các miền V_H và V_L sao cho đạt được sự bắt cặp giữa các mạch mà không phải trong mạch của các miền biến đổi, nhờ đó tạo ra đoạn hai giá, *nghĩa là,* đoạn có hai vị trí liên kết kháng nguyên. Các kháng thể kép đặc hiệu kép là các heterodime của hai đoạn sFv "giao nhau" trong đó các miền V_H và V_L của hai kháng thể này có mặt trên các mạch polypeptit khác nhau.

Như được sử dụng ở đây, "kháng thể khảm" đề cập đến kháng thể (globulin miễn dịch), như kháng thể kháng Sortilin khảm theo sáng chế, trong đó một phần của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ là giống với hoặc tương đồng với các trình tự tương ứng trong các kháng thể thu được từ một loài cụ thể hoặc thuộc về lớp hoặc phân lớp kháng thể cụ thể, trong khi phần còn lại của (các) mạch này là giống với hoặc tương đồng với các trình tự tương ứng trong các kháng thể thu được từ một loài khác hoặc thuộc lớp hoặc phân lớp kháng thể khác, cũng như các đoạn của các kháng thể này, với điều kiện là chúng có hoạt tính sinh

học mong muốn. Các kháng thể khảm cần quan tâm ở đây bao gồm các kháng thể PRIMATIZED® trong đó vùng liên kết kháng nguyên của kháng thể này thu được từ kháng thể được tạo ra bằng cách, *ví dụ*, gây miễn dịch cho khỉ macaque bằng kháng nguyên cần quan tâm. Như được sử dụng ở đây, "kháng thể được làm tương thích với người" được sử dụng là phân nhóm của "kháng thể khảm".

Các dạng "*được làm tương thích với người*" của các kháng thể không phải của người (*ví dụ*, chuột), như các dạng được làm tương thích với người của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, là các kháng thể khảm chứa các gốc axit amin từ HVR không phải của người và các gốc axit amin từ FR của người. Trong một số phương án, kháng thể được làm tương thích với người sẽ chứa gần như tất cả của ít nhất một, và thường là hai, miền biến đổi, trong đó tất cả hoặc gần như tất cả các HVR (*ví dụ*, CDR) tương ứng với HVR của kháng thể không phải của người, và tất cả hoặc gần như tất cả các FR tương ứng với FR của kháng thể người. Kháng thể được làm tương thích với người có thể tùy ý chứa ít nhất một phần của vùng hằng định kháng thể thu được từ kháng thể người. "Dạng được làm tương thích với người" của kháng thể, *ví dụ*, kháng thể không phải của người, dùng để chỉ kháng thể đã trải qua quá trình làm tương thích với người.

"*Kháng thể người*" là kháng thể có trình tự axit amin tương ứng với trình tự của kháng thể, như kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, được sản sinh bởi người và/hoặc đã được tạo ra bằng cách sử dụng kỹ thuật bất kỳ trong số các kỹ thuật để tạo ra kháng thể người như được mô tả ở đây. Định nghĩa này về kháng thể người đặc biệt loại trừ kháng thể được làm tương thích với người chứa các gốc liên kết kháng nguyên không phải của người. Các kháng thể người có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật khác nhau được biết đến trong lĩnh vực này, bao gồm thư viện biểu hiện thể thực khuẩn và các công nghệ nền tảng dựa trên nấm men. Các kháng thể người có thể được tạo ra bằng cách sử dụng kháng nguyên cho động vật chuyển gen đã được biến đổi để sản sinh ra các kháng thể này đáp ứng với việc gây nhiễm bằng kháng nguyên, nhưng các locut nội sinh của chúng đã bị vô hiệu hóa, ví dụ, xenomice được gây miễn dịch cũng như được tạo ra bằng công nghệ lai tế bào B của người.

Thuật ngữ "*vùng siêu biến*", "*HVR*", hoặc "*HV*," khi được sử dụng ở đây đề cập đến các vùng của miền biến đổi của kháng thể, như các vùng của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, mà là siêu biến về trình tự và/hoặc tạo ra các vòng xác định về cấu trúc. Nói chung, các kháng thể chứa sáu HVR; ba trong V_H (H1, H2, H3), và ba trong V_L (L1, L2,

L3). Trong các kháng thể tự nhiên, H3 và L3 thể hiện sự đa dạng nhiều nhất trong số sáu HVR, và cụ thể là H3 được cho là đóng vai trò duy nhất trong việc tạo ra tính đặc hiệu tốt cho kháng thể. Các kháng thể camelid tự nhiên chứa chuỗi nặng chỉ hoạt động và ổn định khi không có chuỗi nhẹ.

Nhiều mô tả về HVR đang được sử dụng và được bao gồm trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các HVR có thể là các vùng quyết định bổ sung (complementarity-determining region: CDR) Kabat dựa trên khả năng biến đổi trình tự và được sử dụng phổ biến nhất (Kabat và đồng tác giả, *nêu trên*). Theo một số phương án, các HVR có thể là CDR Chothia. Chothia thay vào đó đề cập đến vị trí của các vòng cấu trúc (Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Theo một số phương án, các HVR có thể là AbM HVR. Các AbM HVR thể hiện sự thỏa hiệp giữa CDR Kabat và các vòng cấu trúc Chothia, và được sử dụng bằng phần mềm lập mô hình kháng thể AbM của Oxford Molecular. Theo một số phương án, các HVR có thể là HVR "tiếp xúc". HVR "tiếp xúc" là dựa trên phân tích về các cấu trúc tinh thể phức có sẵn. Các gốc từ mỗi HVR này được ghi lại dưới đây.

V	Kabat	AbM	Chothia	Tiếp xúc
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (đánh số Kabat)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (đánh số Chothia)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

Các HVR có thể chứa "HVR kéo dài" như sau: 24-36 hoặc 24-34 (L1), 46-56 hoặc 50-56 (L2), và 89-97 hoặc 89-96 (L3) trong VL, và 26-35 (H1), 50-65 hoặc 49-65 (phương án được ưu tiên) (H2), và 93-102, 94-102, hoặc 95-102 (H3) trong VH. Các gốc miền biến đổi được đánh số theo Kabat và đồng tác giả, *nêu trên*, đối với mỗi định nghĩa HVR mở rộng này.

Các gốc "*khung*" hoặc "*FR*" là các gốc miền biến đổi khác với gốc HVR như đã xác định ở đây.

"*Khung nhận của người*" như được sử dụng ở đây là khung chứa trình tự axit amin của khung V_L hoặc V_H thu được từ khung globulin miễn dịch của người hoặc khung liên ứng của người. Khung nhận của người "thu được từ" khung globulin miễn dịch của người

hoặc khung liên ứng của người có thể bao gồm trình tự axit amin giống như của nó, hoặc nó có thể chứa các thay đổi trình tự axit amin tồn tại trước đó. Trong một số phương án, số lượng các thay đổi axit amin tồn tại trước đó là 10 hoặc ít hơn, 9 hoặc ít hơn, 8 hoặc ít hơn, 7 hoặc ít hơn, 6 hoặc ít hơn, 5 hoặc ít hơn, 4 hoặc ít hơn, 3 hoặc ít hơn, hoặc 2 hoặc ít hơn. Khi các thay đổi axit amin tồn tại trước đó có mặt trong VH, tốt hơn là các thay đổi này xuất hiện chỉ ở ba, hai hoặc một trong các vị trí 71H, 73H và 78H; ví dụ, các gốc axit amin ở các vị trí này có thể là 71A, 73T và/hoặc 78A. Trong một phương án, khung nhận của người VL có trình tự giống với trình tự khung globulin miễn dịch người V_L hoặc trình tự khung liên ứng của người.

"*Khung liên ứng của người*" là khung trình diện các gốc axit amin xuất hiện phổ biến nhất trong quá trình chọn lọc các trình tự khung V_H hoặc V_L globulin miễn dịch của người. Nói chung, việc chọn lọc các trình tự V_H hoặc V_L globulin miễn dịch người là từ phân nhóm của các trình tự miền biến đổi. Nói chung, phân nhóm các trình tự này là phân nhóm như trong Kabat và đồng tác giả, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, xuất bản lần thứ 5 Dịch vụ y tế cộng đồng, Viện y tế quốc gia, Bethesda, MD (1991). Các ví dụ bao gồm đối với V_L, phân nhóm này có thể là phân nhóm kappa I, kappa II, kappa III hoặc kappa IV như trong Kabat *và đồng tác giả*, nêu trên. Ngoài ra, đối với V_H, phân nhóm này có thể là phân nhóm I, phân nhóm II, hoặc phân nhóm III như trong Kabat *và đồng tác giả, nêu trên.*

"*Biến đổi axit-amin*" ở vị trí xác định, *ví dụ* của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, đề cập đến sự thay thế hoặc xóa bỏ một gốc xác định, hoặc sự gắn xen ít nhất một gốc axit amin liền kề với gốc xác định này. Sự gắn xen "liền kề" với gốc xác định có nghĩa là sự gắn xen trong vòng một đến hai gốc của nó. Sự gắn xen này có thể là đầu cùng N hoặc đầu cùng C đối với gốc xác định. Biến đổi axit amin được ưu tiên ở đây là đột biến thế.

Kháng thể "*thành thục về ái lực*", như kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, là kháng thể có một hoặc nhiều thay đổi trong một hoặc nhiều HVR của nó dẫn đến sự cải thiện ái lực của kháng thể đối với kháng nguyên, so với kháng thể gốc mà không có (các) thay đổi đó. Trong một phương án, kháng thể thành thục về ái lực có ái lực mức nanomol hoặc thậm chí picomol với kháng nguyên đích. Kháng thể thành thục về ái lực được tạo ra bởi các quy trình đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, Marks *và đồng tác giả, Bio/Technology* 10:779-783 (1992) mô tả phương pháp thành thục về ái lực bằng cách trộn rối miền VH và VL. Phương pháp gây đột biến ngẫu nhiên các gốc HVR và/hoặc các gốc khung được mô

tả bởi, ví dụ: Barbas *và đồng tác giả Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994); Schier *và đồng tác giả Gene* 169:147-155 (1995); Yelton *và đồng tác giả J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson *và đồng tác giả, J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995); và Hawkins *và đồng tác giả, J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "*nhận biết đặc hiệu*" hoặc "*liên kết đặc hiệu*" đề cập đến các tương tác có thể đo được và tái lập được như sự hút hoặc liên kết giữa đích và kháng thể, như kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, tương tác này có tính xác định về sự có mặt của đích khi có mặt nhóm phân tử khác loại bao gồm phân tử sinh học. Ví dụ, kháng thể, như kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, mà liên kết đặc hiệu hoặc ưu tiên với đích hoặc epitop là kháng thể liên kết với đích hoặc epitop này với ái lực, khả lực lớn hơn, dễ dàng hơn và/hoặc với thời gian dài hơn so với khi nó liên kết với đích khác hoặc các epitop khác của đích này. Cũng được hiểu bằng cách đọc định nghĩa này là, ví dụ, kháng thể (hoặc gốc) liên kết đặc hiệu hoặc ưu tiên với đích thứ nhất có thể có hoặc có thể không liên kết đặc hiệu hoặc ưu tiên với đích thứ hai. Như vậy, "*liên kết đặc hiệu*" hoặc "*liên kết ưu tiên*" không nhất thiết đòi hỏi (mặc dù nó có thể bao gồm) liên kết loại trừ. Kháng thể liên kết đặc hiệu với đích có thể có hằng số liên kết ít nhất là khoảng 10^3 M^{-1} hoặc 10^4 M^{-1}, đôi khi là khoảng 10^5 M^{-1} hoặc 10^6 M^{-1}, trong các trường hợp khác là khoảng 10^6 M^{-1} hoặc 10^7 M^{-1}, khoảng 10^8 M^{-1} đến 10^9 M^{-1}, hoặc khoảng 10^{10} M^{-1} đến 10^{11} M^{-1} hoặc cao hơn. Nhiều mô hình thử nghiệm miễn dịch khác nhau có thể được sử dụng để lựa chọn kháng thể phản ứng miễn dịch đặc hiệu với protein cụ thể. Ví dụ, thử nghiệm miễn dịch ELISA pha rắn thường được sử dụng để lựa chọn các kháng thể đơn dòng phản ứng miễn dịch đặc hiệu với protein. *Xem, ví dụ*, Harlow và Lane (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Publications, New York, mô tả về các điều kiện và các mô hình thử nghiệm miễn dịch có thể được sử dụng để xác định khả năng phản ứng miễn dịch đặc hiệu.

Như được sử dụng ở đây, "*tương tác*" giữa protein Sortilin và protein thứ hai bao gồm, không giới hạn ở, tương tác protein-protein, tương tác vật lý, tương tác hóa học, liên kết, liên kết đồng hóa trị, và liên kết ion. Như được sử dụng ở đây, kháng thể "ức chế tương tác" giữa hai protein khi kháng thể này phá vỡ, làm giảm, hoặc loại bỏ hoàn toàn tương tác giữa hai protein này. Kháng thể theo sáng chế, hoặc một đoạn của nó, "ức chế sự tương tác" giữa hai protein khi kháng thể này hoặc một đoạn của nó liên kết với một trong hai protein này.

Kháng thể "*chủ vận*" hoặc kháng thể "*hoạt hóa*" là kháng thể, như kháng thể chủ vận kháng Sortilin theo sáng chế, mà cảm ứng (*ví dụ*, làm tăng) một hoặc nhiều hoạt tính hoặc chức năng của kháng nguyên sau khi kháng thể liên kết với kháng nguyên này.

Kháng thể "*phong bế*", kháng thể "*đối vận*", hoặc kháng thể "*ức chế*" là kháng thể, như kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, mà ức chế hoặc khử (*ví dụ*, làm giảm) sự liên kết của kháng nguyên với một hoặc nhiều phối tử sau khi kháng thể này liên kết với kháng nguyên, và/hoặc ức chế hoặc khử (*ví dụ*, làm giảm) một hoặc nhiều hoạt tính hoặc chức năng của kháng nguyên sau khi kháng thể này liên kết với kháng nguyên này. Theo một số phương án, kháng thể phong bế, kháng thể đối vận, hoặc kháng thể ức chế gần như ức chế hoặc hoàn toàn ức chế sự liên kết của kháng nguyên với một hoặc nhiều phối tử và/hoặc một hoặc nhiều hoạt tính hoặc chức năng của kháng nguyên này.

"*Chức năng tác động*" của kháng thể đề cập đến các hoạt tính sinh học do vùng Fc (vùng Fc trình tự tự nhiên hoặc vùng Fc biến đổi trình tự axit amin) của kháng thể và thay đổi theo isotyp của kháng thể.

Thuật ngữ "*vùng Fc*" ở đây được sử dụng để chỉ vùng đầu cùng C của chuỗi nặng globulin miễn dịch, bao gồm các vùng Fc trình tự tự nhiên và các vùng Fc biến đổi. Mặc dù các ranh giới của vùng Fc của chuỗi nặng globulin miễn dịch có thể thay đổi, nhưng vùng Fc chuỗi nặng IgG người thường được xác định là kéo dài từ gốc axit amin tại vị trí Cys226, hoặc từ Pro230, đến đầu cùng carboxyl của chúng. Lysin đầu cùng C (gốc 447 theo hệ thống đánh số EU) của vùng Fc có thể được loại bỏ, ví dụ, trong quá trình sản sinh hoặc tinh chế kháng thể, hoặc bằng cách thao tác di truyền tái tổ hợp axit nucleic mã hóa chuỗi nặng của kháng thể. Theo đó, chế phẩm chứa các kháng thể nguyên vẹn có thể bao gồm các nhóm kháng thể có tất cả các gốc K447 được loại bỏ, nhóm kháng thể có các gốc K447 không được loại bỏ, và nhóm kháng thể gồm hỗn hợp các kháng thể có và không có gốc K447. Các vùng Fc trình tự tự nhiên thích hợp để sử dụng trong các kháng thể theo sáng chế bao gồm IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4 người.

"*Vùng Fc trình tự tự nhiên*" bao gồm trình tự axit amin giống với trình tự axit amin của vùng Fc được tìm thấy trong tự nhiên. Các vùng Fc người trình tự tự nhiên bao gồm vùng IgG1 Fc người trình tự tự nhiên (alotyp A và không phải alotyp A); vùng IgG2 Fc người trình tự tự nhiên; vùng IgG3 Fc người trình tự tự nhiên; và vùng IgG4 Fc người trình tự tự nhiên cũng như các biến thể có trong tự nhiên của chúng.

"*Vùng Fc biến đổi*" bao gồm trình tự axit amin mà khác biệt với trình tự axit amin

của vùng Fc trình tự tự nhiên bởi ít nhất một biến đổi axit amin, tốt hơn, nếu là một hoặc nhiều đột biến thế axit amin. Tốt hơn là, vùng Fc biến đổi có ít nhất một đột biến thế axit amin so với vùng Fc trình tự tự nhiên hoặc so với vùng Fc của polypeptit gốc, *ví dụ* từ khoảng một đến khoảng mười đột biến thế axit amin, và tốt hơn là từ khoảng một đến khoảng năm đột biến thế axit amin trong vùng Fc trình tự tự nhiên hoặc trong vùng Fc của polypeptit mẹ. Tốt hơn là, vùng Fc biến đổi ở đây sẽ có tỷ lệ tương đồng ít nhất khoảng 80% với vùng Fc trình tự tự nhiên và/hoặc với vùng Fc của polypeptit mẹ, và tốt nhất là, có tỷ lệ tương đồng ít nhất khoảng 90% với chúng, tốt hơn nữa là có tỷ lệ tương đồng ít nhất khoảng 95% với chúng.

"*Thụ thể Fc*" hoặc "*FcR*" mô tả thụ thể liên kết với vùng Fc của kháng thể. FcR được ưu tiên là FcR người trình tự tự nhiên. Ngoài ra, FcR được ưu tiên hơn là FcR liên kết với kháng thể IgG (thụ thể gamma) và bao gồm các thụ thể thuộc phân lớp FcγRI, FcγRII, và FcγRIII, bao gồm các biến thể alen và các dạng được nối theo cách khác của các thụ thể này, các thụ thể FcγRII bao gồm FcγRIIA ("thụ thể hoạt hóa") và FcγRIIB ("thụ thể ức chế"), có các trình tự axit amin tương tự mà khác biệt chủ yếu ở các miền tế bào chất của chúng. Thụ thể hoạt hóa FcγRIIA chứa motif hoạt hóa dựa trên tyrosin thụ thể miễn dịch ("ITAM") trong miền tế bào chất của nó. Thụ thể ức chế FcγRIIB chứa motif ức chế dựa trên tyrosin thụ thể miễn dịch ("ITIM") trong miền tế bào chất của nó. Các FcR khác, bao gồm các FcR cần được xác định trong tương lai, được bao gồm bởi thuật ngữ "FcR" ở đây. Các FcR cũng có thể làm tăng thời gian bán thải trong huyết thanh của kháng thể. Như được sử dụng ở đây, "*tỷ lệ phần trăm (%) đồng nhất trình tự axit amin*" và "*tỷ lệ tương đồng*" đối với trình tự peptit, polypeptit hoặc trình tự kháng thể đề cập đến tỷ lệ phần trăm các gốc axit amin trong trình tự ứng viên mà giống với các gốc axit amin trong trình tự peptit hoặc polypeptit cụ thể, sau khi xếp thẳng hàng các trình tự và đưa vào các khoảng trống, nếu cần, để đạt được tỷ lệ phần trăm đồng nhất trình tự tối đa, và không xem các đột biến thế bảo tồn bất kỳ là một phần của tỷ lệ đồng nhất trình tự. Việc sắp xếp thẳng hàng với mục đích xác định tỷ lệ phần trăm đồng nhất trình tự axit amin có thể đạt được theo nhiều cách khác nhau nằm trong kỹ năng trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách sử dụng phần mềm máy tính sẵn có công khai như BLAST, BLAST-2, ALIGN hoặc phần mềm MEGALIGN™ (DNASTAR). Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định các tham số thích hợp để đo sự sắp xếp thẳng hàng các trình tự, bao gồm các thuật toán bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này cần thiết để đạt được sự sắp xếp thẳng hàng tối

đa trên toàn bộ chiều dài của các trình tự được so sánh.

Tế bào "*được phân lập*" là phân tử hoặc tế bào được xác định và được tách ra khỏi ít nhất một tế bào tạp nhiễm mà nó thường được kết hợp cùng trong môi trường trong đó nó được sản sinh ra. Theo một số phương án, tế bào được phân lập này không kết hợp với tất cả các thành phần kết hợp với môi trường sản sinh. Tế bào được phân lập này là ở dạng khác với dạng hoặc trạng thái mà trong đó nó được tìm thấy trong tự nhiên. Tế bào được phân lập được phân biệt với các tế bào tồn tại tự nhiên trong mô, cơ quan hoặc cá thể. Theo một số phương án, tế bào được phân lập là tế bào chủ theo sáng chế.

Phân tử axit nucleic "*được phân lập*" mã hóa kháng thể, như kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, là phân tử axit nucleic được xác định và được tách ra khỏi ít nhất một phân tử axit nucleic tạp nhiễm mà nó thường được kết hợp cùng trong môi trường mà trong đó nó được sản sinh ra. Tốt hơn là axit nucleic được phân lập không kết hợp với tất cả các thành phần kết hợp với môi trường sản sinh. Các phân tử axit nucleic được phân lập mã hoá các polypeptit và các kháng thể ở đây là ở dạng khác với dạng hoặc trạng thái mà trong đó nó được tìm thấy trong tự nhiên. Do đó, các phân tử axit nucleic được phân lập được phân biệt với axit nucleic mã hóa các polypeptit và các kháng thể tồn tại tự nhiên trong tế bào.

Thuật ngữ "vectơ", như được sử dụng ở đây, được dự định để chỉ phân tử axit nucleic có khả năng vận chuyển một axit nucleic khác được liên kết với nó. Một loại vectơ là "plasmit", đề cập đến ADN chuỗi kép dạng vòng mà các đoạn ADN bổ sung có thể được nối vào trong đó. Một loại vectơ khác là vectơ thể thực khuẩn. Một loại vectơ khác là vectơ virut, trong đó các đoạn ADN bổ sung có thể được nối vào bộ gen của virut. Một số vectơ có khả năng tự sao chép trong tế bào chủ mà chúng được đưa vào (*ví dụ*, các vectơ vi khuẩn có gốc sao chép vi khuẩn và các vectơ động vật có vú thể bổ sung). Các vectơ khác (*ví dụ*, các vectơ động vật có vú không phải thể bổ sung) có thể được tích hợp vào bộ gen của tế bào chủ khi đưa vào tế bào chủ, và nhờ đó được sao chép cùng với bộ gen vật chủ. Ngoài ra, một số vectơ có khả năng điều khiển sự biểu hiện của các gen mà chúng được liên kết điều khiển được vào. Các vectơ này được gọi ở đây là "các vectơ biểu hiện tái tổ hợp", hoặc đơn giản là, "vectơ biểu hiện". Nói chung, các vectơ biểu hiện hữu ích trong kỹ thuật ADN tái tổ hợp thường ở dạng plasmit. Trong phần mô tả này, "plasmit" và "vectơ" có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau vì plasmit là dạng được sử dụng phổ biến nhất của vectơ.

"*Polynucleotit*" hoặc "*axit nucleic*" như được sử dụng thay thế cho nhau ở đây để chỉ các polyme của các nucleotit có chiều dài bất kỳ, và bao gồm ADN và ARN. Các nucleotit này có thể là các deoxyribonucleotit, các ribonucleotit, các bazơ hoặc nucleotit được cải biến, và/hoặc các chất tương tự của chúng, hoặc cơ chất bất kỳ mà có thể được kết hợp vào polyme bởi ADN hoặc ARN polymeraza hoặc bằng phản ứng tổng hợp.

"*Tế bào chủ*" bao gồm tế bào đơn lẻ hoặc môi trường nuôi cấy tế bào mà có thể là hoặc đã là thể nhận đối với (các) vectơ để đưa vào các sự gắn xen polynucleotit. Các tế bào chủ bao gồm dòng con của một tế bào chủ đơn lẻ, và dòng con này có thể không nhất thiết phải giống hoàn toàn (về hình thái hoặc về trình tự bổ sung ADN bộ gen) với tế bào mẹ ban đầu do đột biến tự nhiên, đột biến ngẫu nhiên, hoặc đột biến có chủ ý. Tế bào chủ bao gồm các tế bào được chuyển nhiễm *in vivo* bằng (các) polynucleotit theo sáng chế.

"Các chất mang" như được sử dụng ở đây bao gồm các chất mang dược dụng, tá dược, chất làm ổn định không độc đối với tế bào hoặc động vật có vú được tiếp xúc với chúng ở liều và nồng độ sử dụng.

Thuật ngữ "*khoảng*" như được sử dụng ở đây để chỉ khoảng sai số thông thường đối với giá trị tương ứng đã được biết rõ bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc đề cập đến "*khoảng*" giá trị hoặc tham số ở đây bao gồm (và mô tả) các phương án mà hướng đến chính giá trị hoặc tham số đó.

Như được sử dụng ở đây và trong yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít "một" ("a", "an" và "the") bao gồm các dạng số nhiều, trừ khi ngữ cảnh quy định khác một cách rõ ràng. Ví dụ, việc đề cập đến một "kháng thể" là đề cập đến từ một đến nhiều kháng thể, như các lượng mol, và bao gồm các phương án tương đương của nó đã biết đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này, và v.v..

Được hiểu là các khía cạnh và các phương án của sáng chế được mô tả ở đây bao gồm "bao gồm" "gồm" và "chủ yếu gồm" các khía cạnh và các phương án.

Tổng quan

Sáng chế đề cập, một phần, đến kháng thể kháng Sortilin mà thể hiện một hoặc nhiều đặc điểm chức năng được cải thiện và/hoặc được tăng cường so với kháng thể kháng Sortilin, S-60, có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được mô tả trong WO2016164637. Các đặc điểm chức năng được cải thiện và/hoặc được tăng cường không giới hạn bao gồm, ví dụ, kháng thể có khả năng liên kết với Sortilin với ái lực cao

hơn, làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào, làm giảm giá trị nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) để làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào, cải thiện tác dụng làm giảm tối đa mức Sortilin bề mặt tế bào, làm tăng tiết phối tử Sortilin ngoại bào: ví dụ, Progranulin (PGRN), làm giảm giá trị nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) để phong bế PGRN liên kết với Sortilin, cải thiện tác dụng phong bế tối đa PGRN liên kết với Sortilin, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng. Cũng được đề xuất ở đây là kháng thể kháng Sortilin có các biến thể Fc khác nhau mà thể hiện một hoặc nhiều đặc điểm chức năng được cải thiện và/hoặc được tăng cường, bao gồm làm giảm giá trị nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) để làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào, cải thiện tác dụng làm giảm tối đa mức Sortilin bề mặt tế bào, làm tăng tiết phối tử Sortilin ngoại bào: *ví dụ*, Progranulin (PGRN), làm giảm giá trị nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) để phong bế PGRN liên kết với Sortilin, cải thiện tác dụng phong bế tối đa PGRN liên kết với Sortilin.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có hiệu lực cao hơn trong việc làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào so với kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60. Theo một số phương án, hiệu lực được đo bằng giá trị nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) để làm giảm mức SORT1 trên bề mặt tế bào.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp tạo ra và sử dụng kháng thể kháng Sortilin như được mô tả ở đây; dược phẩm chứa kháng thể này; axit nucleic mã hóa kháng thể này; và tế bào chủ chứa axit nucleic mã hóa kháng thể này.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều hoạt tính mà nhờ, ít nhất một phần, vào khả năng của các kháng thể này trong việc làm giảm các mức Sortilin (ví dụ, mức trên bề mặt tế bào) bằng cách gây thoái biến, điều hòa giảm, cắt, làm giảm nhạy thụ thể, và/hoặc gắn đích Sortilin vào lysosom. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin thể hiện một hoặc nhiều đặc điểm sau đây: a. có hằng số phân ly (K_D) đối với Sortilin người thấp hơn so với của kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60; b. làm giảm các mức Sortilin trên bề mặt tế bào (*ví dụ,*, làm giảm các mức Sortilin trên bề mặt tế bào của các tế bào được thao tác di truyền biểu hiện Sortilin người *in vitro*) với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) thấp hơn so với của kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60; c. có hằng số phân ly (K_D) đối với Sortilin người có thể nằm trong khoảng từ 0,560 nM đến khoảng 1,63 nM, ví dụ, khi K_D được xác

định bằng phương pháp phân loại tế bào được hoạt hóa bằng huỳnh quang (FACS); d. có hằng số phân ly (K_D) đối với Sortilin người có thể nằm trong khoảng từ 0,270 nM đến khoảng 2,910 nM, ví dụ, khi K_D được xác định bằng phương pháp giao thoa lớp sinh học; e. làm giảm các mức Sortilin trên bề mặt tế bào (*ví dụ,* làm giảm mức Sortilin trên bề mặt tế bào của tế bào được thao tác di truyền biểu hiện Sortilin người *in vitro*) với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) có thể nằm trong khoảng từ 72,58 pM đến khoảng 103,6 pM, ví dụ khi EC_{50} được xác định *in vitro* bằng FACS; f. làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào với tác dụng làm giảm tối đa có thể nằm trong khoảng từ 51,33% đến 88,76%; g. làm tăng sự tiết PGRN ngoại bào cao hơn so với của kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60; h. phong bế sự liên kết của PGRN với Sortilin (*ví dụ,* phong bế sự liên kết của PGRN với Sortilin trên tế bào được thao tác di truyền biểu hiện Sortilin người *in vitro*) với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) có thể nằm trong khoảng từ 0,325 nM đến khoảng 2,27 nM, ví dụ khi EC_{50} được xác định *in vitro* bằng FACS; và/hoặc i. cải thiện tác dụng phong bế tối đa sự liên kết của PGRN với Sortilin cao hơn so với của kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60.

Có lợi là, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào (*ví dụ*, đến xấp xỉ 3,02 lần) hiệu quả hơn (*ví dụ*, với EC_{50} thấp hơn) so với kháng thể kháng Sortilin đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin đối chứng có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60) (*Xem ví dụ,* **Ví dụ 2**). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm khả năng liên kết của PGRN với Sortilin với EC_{50} thấp hơn (đến xấp xỉ 5,36 lần) một cách hiệu quả hơn so với kháng thể kháng Sortilin đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin đối chứng có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60) (*Xem ví dụ,* **Ví dụ 3**). Ngoài ra, có lợi là, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có ái lực cao hơn (*ví dụ*, ái lực cao hơn đến xấp xỉ 2,79 lần) đối với Sortilin (*ví dụ,* giá trị K_D thấp hơn như được đo bằng FACS hoặc phương pháp giao thoa lớp sinh học) so với kháng thể kháng Sortilin đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin đối chứng có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60 (*Xem ví dụ,* **Ví dụ 1 và 4**). Bất ngờ là, ái lực cao hơn đối với Sortilin không nhất thiết phải tương quan với sự tăng khả năng hoặc hiệu lực làm giảm mức Sortilin trên bề mặt tế bào (*Xem, ví dụ*, **Ví dụ 2 và 4**) cũng như sự tăng khả năng hoặc hiệu lực phong bế liên kết của PGRN với Sortilin (*Xem, ví dụ*, **Ví dụ 3 và 4**).

Sáng chế còn đề cập đến kháng thể kháng Sortilin có độ ổn định cải thiện trong quá trình sản xuất, bảo quản, và sử dụng *in vivo*. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có độ ổn định cải thiện trong các điều kiện stress khác nhau (*Xem, ví dụ*, **Ví dụ 4**).

Protein Sortilin

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể, như kháng thể được phân lập (*ví dụ*, đơn dòng), tương tác với hoặc theo cách khác liên kết với một vùng, như epitop, trong protein Sortilin theo sáng chế. Theo một số phương án, các kháng thể này tương tác với hoặc theo cách khác, liên kết với một vùng, như epitop, trong protein Sortilin theo sáng chế với động học được cải thiện/tăng cường (*ví dụ,* so với kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, các kháng thể này tương tác với hoặc theo cách khác, liên kết với một vùng, như epitop, trong protein Sortilin người, với giá trị nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) thấp hơn so với của kháng thể đối chứng (*ví dụ,* so với kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết với protein Sortilin và điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin sau khi liên kết với protein Sortilin, ví dụ, hoạt tính liên quan đến sự biểu hiện của Sortilin trên tế bào. Protein Sortilin theo sáng chế bao gồm, không giới hạn ở, protein Sortilin động vật có vú, protein Sortilin người, protein Sortilin chuột nhắt, và protein Sortilin chuột cống. Các trình tự protein Sortilin ví dụ được thể hiện trong **Bảng 32**.

Sortilin được gọi theo nhiều cách khác nhau là sortilin 1, SORT1, thụ thể 100 kDa NT, glycoprotein 95 (GP95), thụ thể Progranulin (PGRN-R), và thụ thể neurotensin 3 (NT-3 hoặc NTR-3). Sortilin là protein 831 axit amin mã hóa thụ thể màng typ I. Các dạng tương tự của Sortilin đã được biết, bao gồm không giới hạn ở, Sortilin người, Sortilin chuột cống, và Sortilin chuột nhắt. Trình tự axit amin của Sortilin người được thể hiện dưới đây là SEQ ID NO: 81 (với các gốc axit amin chính được dự đoán là tham gia vào sự liên kết Progranulin được in đậm và, tiền vùng liên kết NGF được dự đoán được gạch chân):

```
          10         20         30         40         50
MERPWGAADG LSRWPHGLGL LLLLQLLPPS TLSQDRLDAP PPPAAPLPRW
          60         70         80         90         100
SGPIGVSWGL RAAAAGGAFP RGGRWRRSAP GEDEECGRVR DFVAKLANNT
```

110 120 130 140 150
HQHVFDDLRG SVSLSWVGDS TGVILVLTTF HVPLVIMTFG QSKLYRSEDY
160 170 180 190 200
GKNFKDITDL INNTFIRTEF GMAIGPENSG KVVLTAEVSG GSRGGRIFRS
210 220 230 240 250
SDFAKNFVQT DLPFHPLTQM MYSPQNSDYL LALSTENGLW VSKNFGGKWE
260 270 280 290 300
EIHKAVCLAK WGSDNTIFFT TYANGSCKAD LGALELWRTS DLGKSFKTIG
310 320 330 340 350
VKIYSFGLGG RFLFASVMAD KDTTRRIHVS TDQGDTWSMA QLPSVGQEQF
360 370 380 390 400
YSILAANDDM VFMHVDEPGD TGFGTIFTSD DRGIVYSKSL DRHLYTTTGG
410 420 430 440 450
ETDFTNVTSL RGVYITSVLS EDNSIQTMIT FDQGGRWTHL RKPENSECDA
460 470 480 490 500
TAKNKNECSL HIHASYSISQ KLNVPMAPLS EPNAVGIVIA HGSVGDAISV
510 520 530 540 550
MVPDVYISDD GGYSWTKMLE GPHYYTILDS GGIIVAIEHS SRPINVIKFS
560 570 580 590 600
TDEGQCWQTY TFTRDPIYFT GLASEPGARS MNISIWGFTE SFLTSQWVSY
610 620 630 640 650
TIDFKDILER NCEEKDYTIW LAHSTDPEDY EDGCILGYKE QFLRLRKSSV
660 670 680 690 700
CQNGRDYVVT KQPSICLCSL EDFLCDFGYY RPENDSKCVE QPELKGHDLE
710 720 730 740 750
FCLYGREEHL TTNGYRKIPG DKCQGGVNPV REVKDLKKKC TSNFLSPEKQ
760 770 780 790 800
NSKSNSVPII LAIVGLMLVT VVAGVLIVKK YVCGGRFLVH RYSVLQQHAE
810 820 830
ANGVDGVDAL DTASHTNKSG YHDDSDEDLL E

Trình tự axit amin của Sortilin chuột nhắt được thể hiện dưới đây trong SEQ ID NO: 82:

MERPRGAADG LLRWPLGLLL LLQLLPPAAV GQDRLDAPPP PAPPLLRWAG PVGVSWGLRA
AAPGGPVPRA GRWRRGAPAE DQDCGRLPDF IAKLTNNTHQ HVFDDLSGSV SLSWVGDSTG

VILVLTTFQV PLVIVSFGQS KLYRSEDYGK NFKDITNLIN NTFIRTEFGM AIGPENSGKV
ILTAEVSGGS RGGRVFRSSD FAKNFVQTDL PFHPLTQMMY SPQNSDYLLA LSTENGLWVS
KNFGEKWEEI HKAVCLAKWG PNNIIFFTTH VNGSCKADLG ALELWRTSDL GKTFKTIGVK
IYSFGLGGRF LFASVMADKD TTRRIHVSTD QGDTWSMAQL PSVGQEQFYS ILAANEDMVF
MHVDEPGDTG FGTIFTSDDR GIVYSKSLDR HLYTTTGGET DFTNVTSLRG VYITSTLSED
NSIQSMITFD QGGRWEHLRK PENSKCDATA KNKNECSLHI HASYSISQKL NVPMAPLSEP
NAVGIVIAHG SVGDAISVMV PDVYISDDGG YSWAKMLEGP HYYTILDSGG IIVAIEHSNR
PINVIKFSTD EGQCWQSYVF TQEPIYFTGL ASEPGARSMN ISIWGFTESF ITRQWVSYTV
DFKDILERNC EEDDYTTWLA HSTDPGDYKD GCILGYKEQF LRLRKSSVCQ NGRDYVVAKQ
PSVCPCSLED FLCDFGYFRP ENASECVEQP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGYRKIPGDK
CQGGMNPARE VKDLKKKCTS NFLNPTKQNS KSNSVPIILA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV
CGGRFLVHRY SVLQQHAEAD GVEALDSTSH AKSGYHDDSD EDLLE

Trình tự axit amin của Sortilin chuột cống được thể hiện dưới đây trong SEQ ID NO: 83:

MERPRGAADG LLRWPLGLLL LLQLLPPAAV GQDRLDAPPP PAPPLLRWAG PVGVSWGLRA
AAPGGPVPRA GRWRRGAPAE DQDCGRLPDF IAKLTNNTHQ HVFDDLSGSV SLSWVGDSTG
VILVLTTFQV PLVIVSFGQS KLYRSEDYGK NFKDITNLIN NTFIRTEFGM AIGPENSGKV
ILTAEVSGGS RGGRVFRSSD FAKNFVQTDL PFHPLTQMMY SPQNSDYLLA LSTENGLWVS
KNFGEKWEEI HKAVCLAKWG PNNIIFFTTH VNGSCKADLG ALELWRTSDL GKTFKTIGVK
IYSFGLGGRF LFASVMADKD TTRRIHVSTD QGDTWSMAQL PSVGQEQFYS ILAANDDMVF
MHVDEPGDTG FGTIFTSDDR GIVYSKSLDR HLYTTTGGET DFTNVTSLRG VYITSTLSED
NSIQSMITFD QGGRWEHLQK PENSKCDATA KNKNECSLHI HASYSISQKL NVPMAPLSEP
NAVGIVIAHG SVGDAISVMV PDVYISDDGG YSWAKMLEGP HYYTILDSGG IIVAIEHSNR
PINVIKFSTD EGQCWQSYVF SQEPVYFTGL ASEPGARSMN ISIWGFTESF LTRQWVSYTI
DFKDILERNC EENDYTTWLA HSTDPGDYKD GCILGYKEQF LRLRKSSVCQ NGRDYVVAKQ
PSICPCSLED FLCDFGYFRP ENASECVEQP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGYRKIPGDR
CQGGMNPARE VKDLKKKCTS NFLNPKKQNS KSSSVPIILA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV
CGGRFLVHRY SVLQQHAEAD GVEALDTASH AKSGYHDDSD EDLLE

Theo một số phương án, Sortilin là tiền protein chứa trình tự tín hiệu. Theo một số phương án, Sortilin là protein thành thục. Theo một số phương án, protein Sortilin thành thục không chứa trình tự tín hiệu. Theo một số phương án, protein Sortilin thành thục được biểu hiện trên tế bào.

Các protein Sortilin theo sáng chế bao gồm một số miền, bao gồm không giới hạn ở, trình tự tín hiệu, tiền peptit, miền lòng ống, miền Vps10p, miền 10 CC, miền xuyên

màng và miền tế bào chất. Ngoài ra, các protein theo sáng chế được biểu hiện ở mức cao trong nhiều mô, bao gồm không giới hạn ở, não, tủy sống, cơ xương và tim, tuyến giáp, nhau thai và tinh hoàn.

Theo đó, như được sử dụng ở đây protein "Sortilin" theo sáng chế bao gồm, không giới hạn ở, protein Sortilin động vật có vú, protein Sortilin người, protein Sortilin linh trưởng, protein Sortilin chuột nhắt, và protein Sortilin chuột cống. Ngoài ra, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể liên kết với epitop nằm trong một hoặc nhiều trong số protein Sortilin động vật có vú, protein Sortilin người, Sortilin linh trưởng, protein Sortilin chuột nhắt, và protein Sortilin chuột cống.

Các miền protein Sortilin

Protein Sortilin theo sáng chế chứa một số miền, như miền Vps10p chứa motif Asp-box, cấu trúc cánh quạt beta mười cánh, và vòng kỵ nước; và miền 10 CC.

Như được bộc lộ ở đây, các tương tác giữa các protein Sortilin theo sáng chế và tiền neurotrophin hoặc neurotrophin được gây ra bởi miền Vps10p chứa cấu trúc cánh quạt beta mười cánh và motif Asp-box. Trong một số phương án, protein Sortilin theo sáng chế chứa miền Vps10p bao gồm cấu trúc cánh quạt beta mười cánh và nằm trong các gốc axit amin 78-611 của Sortilin người (SEQ ID NO: 81) hoặc các gốc axit amin của Sortilin động vật có vú tương ứng với các gốc axit amin 78-611 của SEQ ID NO: 81. Trong một số phương án, các gốc axit amin 190-220 của Sortilin người (SEQ ID NO: 81) hoặc các gốc axit amin của Sortilin động vật có vú tương ứng với các gốc axit amin 190-220 của SEQ ID NO: 81 nằm trong miền Vps10p.

Các miền Vps10p theo sáng chế có thể bao gồm motif Asp-box. Như được sử dụng ở đây, các motif Asp-box có trình tự sau đây: (S/T)-X-(D/N)-X-X-X-X-(W/F/Y) (SEQ ID NO: 84), hoặc X-X-(S/T)-X-(D/N)-X-G-X-(T/S)-(W/F/Y)-X (SEQ ID NO: 85), trong đó X là axit amin bất kỳ. Trong Sortilin người, motif Asp-box là SSDFAKNF (SEQ ID NO:86), nằm ở các gốc axit amin 200-207 của Sortilin người. Theo đó, trong một số phương án, motif Asp-box nằm ở các gốc axit amin 200-207 của Sortilin người (SEQ ID NO: 81) hoặc các gốc axit amin của Sortilin động vật có vú tương ứng với các gốc axit amin 200-207 của SEQ ID NO: 81.

Như được bộc lộ ở đây, các tương tác giữa protein Sortilin theo sáng chế và p75 được thực hiện qua miền 10CC của vòng kỵ nước của miền Vps10p.

Trong một số phương án, protein Sortilin theo sáng chế chứa miền 10CC nằm trong

các gốc axit amin 610-757 của Sortilin người (SEQ ID NO: 81) hoặc các gốc axit amin của Sortilin động vật có vú tương ứng với các gốc axit amin 610-757 của SEQ ID NO: 81. Trong các phương án được ưu tiên, các gốc axit amin 592-593, 610-660, và/hoặc 667-749 của Sortilin người (SEQ ID NO: 81) hoặc các gốc axit amin của Sortilin động vật có vú tương ứng với các gốc axit amin 592-593, 610-660, và/hoặc 667-749 của SEQ ID NO: 81 nằm trong miền 10CC của Sortilin.

Theo các phương án khác, protein Sortilin theo sáng chế chứa vòng kỵ nước bên trong miền Vps10p nằm trong các gốc axit amin 130-141 của Sortilin người (SEQ ID NO: 81) hoặc các gốc axit amin của Sortilin động vật có vú tương ứng với các gốc axit amin 130-141 của SEQ ID NO: 81.

Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rõ, các gốc bắt đầu và kết thúc của các miền theo sáng chế có thể thay đổi tùy theo chương trình lập mô hình của máy tính được sử dụng hoặc phương pháp được sử dụng để xác định miền này.

Đối tác liên kết Sortilin

Protein Sortilin theo sáng chế có thể tương tác với (*ví dụ*, liên kết với) một hoặc nhiều protein bao gồm, không giới hạn ở, protein Progranulin (PGRN); neurotrophin, như các tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, neurotrophin-4/5, tiền yếu tố tăng trưởng thần kinh (Pro-NGF), yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF), tiền yếu tố dinh dưỡng thần kinh thu được từ não (Pro-BDNF), và yếu tố dinh dưỡng thần kinh thu được từ não (BDNF); neurotensin, p75, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), apolipoprotein E (APOE), protein tiền thân của amyloid, peptit A beta, PCSK9, p75NTR, và protein liên kết thụ thể (RAP).

Progranulin (PGRN)

Protein Sortilin theo sáng chế đã được chỉ ra là tương tác (*ví dụ*, liên kết) trực tiếp với Progranulin và gián tiếp gây ra sự thoái biến của Progranulin (*ví dụ*, Zheng, Y *và đồng tác giả,* (2011) *PLoS ONE* 6(6): e21023).

Progranulin được gọi bằng nhiều cách khác nhau là PGRN, proepithelin, tiền chất granulin-epithelin, yếu tố tăng trưởng thu được từ tế bào PC (ung thư tuyến tiền liệt) (PCDGF), và acrogranin. Progranulin là protein 593 axit amin mã hóa glycoprotein 68,5 kD được tiết ra có 7,5 đoạn lặp của motif granulin (epithelin) nhỏ hơn, thay đổi từ 6-25 kDa, mà có thể được cắt bằng cách phân giải protein từ tiền chất PGRN. Ví dụ về các sản phẩm cắt Progranulin bao gồm, không giới hạn ở, granulin A/ Epithelin 1, granulin B

Epithelin 2, granulin C, granulin D, granulin E, granulin F, granulin G và các sản phẩm peptit đã biết khác bất kỳ thu được từ Progranulin.

Theo đó, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà làm tăng mức Progranulin, làm giảm các mức Sortilin bề mặt tế bào, và/hoặc phong bế sự tương tác (*ví dụ*, liên kết) giữa Sortilin và Progranulin sẽ là có lợi để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị các tình trạng và/hoặc các bệnh bị gây ra bởi các mức biểu hiện và/hoặc hoạt tính Progranulin bị giảm, sự chết tế bào (*ví dụ*, sự chết tế bào thần kinh), bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, bệnh trầm cảm kéo dài, bệnh mạch máu xơ vữa động mạch, các triệu chứng không mong muốn của sự lão hóa bình thường, bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh não úng thủy áp lực bình thường, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh Huntington, bệnh do protein tau, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, bệnh luput, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mạn tính, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh sốt rét, bệnh run vô căn, bệnh luput hệ thần kinh trung ương, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, bệnh thoái hóa đĩa đệm, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa hạch nền vỏ não, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, rối loạn tạo u hạt, bệnh u hạt, bệnh lão hóa, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, bệnh nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng huyết, bệnh nhiễm trùng mắt, bệnh nhiễm trùng toàn thân, các rối loạn viêm, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, rối loạn chuyển hóa, bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường typ 2 kháng insulin, tổn thương mô và mạch máu, tổn thương, và/hoặc một hoặc nhiều triệu chứng không mong muốn của tình trạng lão hóa bình thường. Ngoài ra, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà làm tăng mức Progranulin, làm giảm các mức Sortilin bề mặt tế bào, và/hoặc phong bế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa Sortilin và Progranulin có thể ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, có thể cảm ứng một hoặc nhiều hoạt tính Progranulin, có thể làm giảm sự nhập nội bào của Progranulin, hoặc các đoạn của nó, và/hoặc có thể làm tăng nồng độ hữu hiệu của Progranulin.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà làm tăng các mức Progranulin, làm giảm các mức Sortilin bề mặt tế bào, và/hoặc phong bế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa Sortilin và Progranulin liên kết với một hoặc nhiều axit amin trong các gốc axit amin 131-138, 175-181, 190-220, 199-220, 190-211, 196-207, 196-199, 200-

207, 203-207, 207-231, 207-227, 212-221, 233-243, 237-247, 237-260, 297-317, 314-338, 367-391, 429-443, 623-632, và/hoặc 740-749 của Sortilin người (SEQ ID NO: 81); hoặc trong các gốc axit amin của Sortilin động vật có vú mà tương ứng với các gốc axit amin 131-138, 175-181, 190-220, 199-220, 190-211, 196-207, 196-199, 200-207, 203-207, 207-231, 207-227, 212-221, 233-243, 237-247, 237-260, 297-317, 314-338, 367-391, 429-443, 623-632, và/hoặc 740-749 của SEQ ID NO: 81. Theo các phương án khác, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà làm tăng các mức Progranulin, làm giảm các mức Sortilin bề mặt tế bào, và/hoặc phong bế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa Sortilin và Progranulin có thể liên kết với một hoặc nhiều axit amin của các gốc axit amin His131, Val132, Pro133, Leu134, Val135, Ile136, Met137, Thr138, Arg196, Phe198, Arg199, Phe203, Lys205, Phe207, Thr210, Thr218, Tyr222, Ser223, Ser227, Ser242, Lys243, Lys248, Lys254, Lys260, Ser305, Phe306, Gly307, Arg311, Phe314, Ser316, Arg325, Arg326, Ile327, Phe350,Tyr351, Ser352, Ile353, Asn373, Ser379, Arg382, Tyr386, Ser595, và/hoặc Glu700 của Sortilin người (SEQ ID NO: 81); hoặc của các gốc axit amin của Sortilin động vật có vú mà tương ứng với một hoặc nhiều gốc axit amin His131, Val132, Pro133, Leu134, Val135, Ile136, Met137, Thr138, Arg196, Phe198, Arg199, Phe203, Lys205, Phe207, Thr210, Thr218, Tyr222, Ser223, Ser227, Ser242, Lys243, Lys248, Lys254, Lys260, Ser305, Phe306, Gly307, Arg311, Phe314, Ser316, Arg325, Arg326, Ile327, Phe350,Tyr351, Ser352, Ile353, Asn373, Ser379, Arg382, Tyr386, Ser595, và/hoặc Glu700 of SEQ ID NO: 81.

Các phối tử Sortilin khác

Protein Sortilin theo sáng chế đã được chỉ ra là tương tác (ví dụ, liên kết) trực tiếp với các tiền neurotrophin (ví dụ, pro-NGF), mà neo vào miền của tiền protein (pro-domain) và thường dẫn đến sự chết tế bào theo chương trình. Sự liên kết này có thể là qua epitop tuyến tính trên Sortilin mà tương ứng với các gốc axit amin 163-174 của SEQ ID NO: 81. Protein Sortilin theo sáng chế cũng được chỉ ra là tương tác (ví dụ, liên kết) với neurotensin trong cấu trúc cánh quạt beta của Sortilin, và sự tiếp xúc quan trọng đã được chỉ ra là ở serin 283 của Sortilin người.

Protein Sortilin theo sáng chế cũng đã được chỉ ra là tương tác (ví dụ, liên kết) với thụ thể yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF) ái lực thấp (p75) trong miền 10CC của Sortilin hoặc vòng kỵ nước của miền Vps10p của Sortilin. Như được bộc lộ ở đây, protein Sortilin theo sáng chế có thể hoạt động như là đồng thụ thể với p75 đối với tiền neurotrophin, mà

cảm ứng sự truyền tín hiệu gây chết tế bào theo chương trình. Protein Sortilin theo sáng chế còn được chỉ ra là tương tác (ví dụ, liên kết) với protein tiền thân của amyloid (APP).

Protein Sortilin theo sáng chế đã được chỉ ra là tương tác (ví dụ, liên kết) với lipoprotein lipaza (LpL). Như được bộc lộ ở đây, protein Sortilin theo sáng chế liên kết với và làm thay đổi sự thoái biến của LpL. Protein Sortilin theo sáng chế đã được chỉ ra là tương tác (ví dụ, liên kết) với apolipoprotein AV (APOA5). Như được bộc lộ ở đây, protein Sortilin theo sáng chế liên kết với và làm thay đổi sự thoái biến của APOA5.

Protein Sortilin theo sáng chế đã được chỉ ra là tương tác (ví dụ, liên kết) với apolipoprotein E (APOE, APOE2, APOE3, APOE4). Như được bộc lộ ở đây, protein Sortilin theo sáng chế liên kết với và làm thay đổi sự thoái biến và sự vận chuyển APOE cũng như các chất mà APOE mang như peptit A beta. Ngoài ra, protein Sortilin theo sáng chế đã được chỉ ra là tương tác (ví dụ, liên kết) với protein kết hợp thụ thể (RAP). Ngoài ra, protein Sortilin theo sáng chế đã được chỉ ra là tương tác (ví dụ, liên kết) với Proprotein convertaza subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9), và tiết nó vào hệ tuần hoàn.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể kháng Sortilin, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế cũng có thể ức chế (ví dụ, phong bế) sự tương tác giữa Sortilin và một hoặc nhiều phối tử Sortilin khác theo sáng chế. Theo một số phương án, một hoặc nhiều phối tử khác là một hoặc nhiều trong số tiền neurotrophin, neurotensin, thụ thể yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF) ái lực thấp (p75), protein tiền thân của amyloid, lipoprotein lipaza, apolipoprotein AV, apolipoprotein, protein kết hợp thụ thể, và/hoặc proprotein convertaza subtilisin/kexin typ 9. Các kháng thể này có thể là có lợi cho việc phòng ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị các tình trạng và/hoặc bệnh gây ra bởi các mức giảm biểu hiện và/hoặc hoạt tính của một hoặc nhiều phối tử Sortilin khác, sự chết tế bào (ví dụ, sự chết tế bào thần kinh). Theo một số phương án, một hoặc nhiều phối tử khác là một hoặc nhiều trong số tiền neurotrophin, neurotensin, thụ thể yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF) ái lực thấp (p75), protein tiền thân của amyloid, lipoprotein lipaza, apolipoprotein AV, apolipoprotein, protein kết hợp thụ thể, và/hoặc proprotein convertaza subtilisin/kexin typ 9.

Các kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà ức chế (ví dụ, phong bế) sự tương tác giữa Sortilin và một hoặc nhiều phối tử Sortilin khác theo sáng chế cũng có thể ngăn ngừa sự chết tế bào (ví dụ, sự chết tế bào theo chương trình) được gây ra bởi một hoặc nhiều phối tử Sortilin khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều phối tử khác là một

hoặc nhiều trong số tiền neurotrophin, neurotensin, thụ thể yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF) ái lực thấp (p75), protein tiền thân của amyloid, lipoprotein lipaza, apolipoprotein AV, apolipoprotein, protein kết hợp thụ thể, và/hoặc proprotein convertaza subtilisin/kexin typ 9.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể kháng Sortilin, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà ức chế (ví dụ, phong bế) sự tương tác giữa Sortilin và một hoặc nhiều phối tử Sortilin theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều axit amin trong các gốc axit amin 131-138, 175-181, 190-220, 199-220, 190-211, 196-207, 196-199, 200-207, 203-207, 207-231, 207-227, 212-221, 233-243, 237-247, 237-260, 297-317, 314-338, 367-391, 429-443, 623-632, và/hoặc 740-749 của Sortilin người (SEQ ID NO: 81); hoặc trong các gốc axit amin của Sortilin động vật có vú mà tương ứng với các gốc axit amin 131-138, 175-181, 190-220, 199-220, 190-211, 196-207, 196-199, 200-207, 203-207, 207-231, 207-227, 212-221, 233-243, 237-247, 237-260, 297-317, 314-338, 367-391, 429-443, 623-632, và/hoặc 740-749 của SEQ ID NO: 81. Theo một số phương án, một hoặc nhiều phối tử khác là một hoặc nhiều trong số tiền neurotrophin, neurotensin, thụ thể yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF) ái lực thấp (p75), protein tiền thân của amyloid, lipoprotein lipaza, apolipoprotein AV, apolipoprotein, protein kết hợp thụ thể, và/hoặc proprotein convertaza subtilisin/kexin typ 9.

Theo các phương án khác của bất kỳ trong số các kháng thể kháng Sortilin, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà ức chế (ví dụ, phong bế) sự tương tác giữa Sortilin và một hoặc nhiều phối tử Sortilin theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều axit amin trong số các gốc axit amin His131, Val132, Pro133, Leu134, Val135, Ile136, Met137, Thr138, Arg196, Phe198, Arg199, Phe203, Lys205, Phe207, Thr210, Thr218, Tyr222, Ser223, Ser227, Ser242, Lys243, Lys248, Lys254, Lys260, Ser305, Phe306, Gly307, Arg311, Phe314, Ser316, Arg325, Arg326, Ile327, Phe350,Tyr351, Ser352, Ile353, Asn373, Ser379, Arg382, Tyr386, Ser595, và/hoặc Glu700 của Sortilin người (SEQ ID NO: 81); hoặc trong số các gốc axit amin của Sortilin động vật có vú mà tương ứng với một hoặc nhiều các gốc axit amin His131, Val132, Pro133, Leu134, Val135, Ile136, Met137, Thr138, Arg196, Phe198, Arg199, Phe203, Lys205, Phe207, Thr210, Thr218, Tyr222, Ser223, Ser227, Ser242, Lys243, Lys248, Lys254, Lys260, Ser305, Phe306, Gly307, Arg311, Phe314, Ser316, Arg325, Arg326, Ile327, Phe350,Tyr351, Ser352, Ile353, Asn373, Ser379, Arg382, Tyr386, Ser595, và/hoặc Glu700 của SEQ ID NO: 81. Theo một

số phương án, một hoặc nhiều phối tử khác là một hoặc nhiều trong số tiền neurotrophin, neurotensin, thụ thể yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF) ái lực thấp (p75), protein tiền thân của amyloid, lipoprotein lipaza, apolipoprotein AV, apolipoprotein, protein kết hợp thụ thể, và/hoặc proprotein convertaza subtilisin/kexin typ 9.

Các kháng thể Sortilin

Một số khía cạnh của sáng chế đề cập đến kháng thể kháng Sortilin có một hoặc nhiều đặc điểm chức năng được cải thiện và/hoặc được tăng cường. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có một hoặc nhiều đặc điểm chức năng được cải thiện và/hoặc tăng cường so với kháng thể kháng Sortilin, S-60, có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được mô tả trong WO2016164637. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có ái lực đối với Sortilin (ví dụ, Sortilin người) cao hơn so với của kháng thể kháng Sortilin đối chứng (ví dụ, kháng thể kháng Sortilin đối chứng chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm các mức tế bào (ví dụ, các mức trên bề mặt tế bào) của Sortilin đến mức lớn hơn và với giá trị nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC50) thấp hơn của kháng thể đối chứng (ví dụ, kháng thể kháng Sortilin đối chứng chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế cải thiện tác dụng làm giảm tối đa các mức Sortilin bề mặt tế bào so với kháng thể kháng Sortilin chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm tăng sự tiết Progranulin (PGRN) ngoại bào so với kháng thể kháng Sortilin chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế phong bế sự liên kết của PGRN với Sortilin ở mức độ lớn hơn và với giá trị nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC50) thấp hơn so với của kháng thể đối chứng (ví dụ, kháng thể kháng Sortilin đối chứng chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế cải thiện tác dụng phong bế tối đa sự liên kết của PGRN với Sortilin so với kháng thể kháng Sortilin chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60.

Cũng được đề xuất ở đây là kháng thể kháng Sortilin có các biến thể Fc khác nhau thể hiện một hoặc nhiều đặc điểm chức năng được cải thiện và/hoặc tăng cường so với kháng thể kháng Sortilin chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương

ứng với S-60, bao gồm làm giảm giá trị nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC50) để làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào, cải thiện tác dụng làm giảm tối đa mức Sortilin bề mặt tế bào, làm tăng sự tiết PGRN ngoại bào, làm giảm giá trị nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC50) để phong bế sự liên kết PGRN với Sortilin, và cải thiện tác dụng phong bế tối đa sự liên kết của PGRN với Sortilin.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế là kháng thể người, kháng thể đặc hiệu kép, kháng thể đơn dòng, kháng thể đa giá, kháng thể liên hợp, hoặc kháng thể khảm.

Trong một phương án được ưu tiên, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế là kháng thể đơn dòng.

Epitop liên kết kháng thể kháng Sortilin

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết với protein Sortilin theo sáng chế và/hoặc các biến thể xuất hiện tự nhiên. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết với protein Sortilin, trong đó protein Sortilin này là protein của người. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết với protein Sortilin, trong đó protein Sortilin là protein kiểu hoang. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết với protein Sortilin, trong đó protein Sortilin là biến thể xuất hiện tự nhiên.

Trong một số phương án được ưu tiên, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết đặc hiệu với protein Sortilin người.

Một số khía cạnh của sáng chế đề xuất kháng thể kháng Sortilin mà liên kết với epitop Sortilin không liên tục. Theo một số phương án, epitop Sortilin không liên tục này chứa hai hoặc nhiều peptit, ba hoặc nhiều peptit, bốn hoặc nhiều peptit, năm hoặc nhiều peptit, sáu hoặc nhiều peptit, bảy hoặc nhiều peptit, tám hoặc nhiều peptit, chín hoặc nhiều peptit, hoặc 10 hoặc nhiều peptit. Theo một số phương án, mỗi peptit này chứa năm hoặc nhiều, sáu hoặc nhiều, bảy hoặc nhiều, tám hoặc nhiều, chín hoặc nhiều, 10 hoặc nhiều, 11 hoặc nhiều, 12 hoặc nhiều, 13 hoặc nhiều, 14 hoặc nhiều, 15 hoặc nhiều, 16 hoặc nhiều, 17 hoặc nhiều, 18 hoặc nhiều, 19 hoặc nhiều, 20 hoặc nhiều, 21 hoặc nhiều, 22 hoặc nhiều, 23 hoặc nhiều, 24 hoặc nhiều, 25 hoặc nhiều, 26 hoặc nhiều, 27 hoặc nhiều, 28 hoặc nhiều, 29 hoặc nhiều, hoặc 30 hoặc nhiều gốc axit amin của trình tự axit amin của SEQ ID NO: 81; hoặc năm hoặc nhiều, sáu hoặc nhiều, bảy hoặc nhiều, tám hoặc nhiều, chín hoặc nhiều, 10 hoặc nhiều, 11 hoặc nhiều, 12 hoặc nhiều, 13 hoặc nhiều 14 hoặc nhiều, 15 hoặc nhiều, 16

hoặc nhiều, 17 hoặc nhiều, 18 hoặc nhiều, 19 hoặc nhiều, 20 hoặc nhiều, 21 hoặc nhiều, 22 hoặc nhiều, 23 hoặc nhiều, 24 hoặc nhiều, 25 hoặc nhiều, 26 hoặc nhiều, 27 hoặc nhiều, 28 hoặc nhiều, 29 hoặc nhiều, hoặc 30 hoặc nhiều gốc axit amin trên protein Sortilin động vật có vú tương ứng với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 81. Các khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể kháng Sortilin mà liên kết với epitop cấu hình của Sortilin.

Một số khía cạnh của sáng chế đề xuất kháng thể kháng Sortilin mà liên kết với một hoặc nhiều axit amin trong các gốc axit amin 207-231 của Sortilin người (SEQ ID NO: 81); hoặc trong các gốc axit amin trên Sortilin động vật có vú tương ứng với các gốc axit amin 207-231 của SEQ ID NO: 81. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin liên kết với một hoặc nhiều axit amin trong số các gốc axit amin Thr218, Tyr222, Ser223, và/hoặc Ser227 của Sortilin người (SEQ ID NO: 81); hoặc của các gốc axit amin trên Sortilin động vật có vú tương ứng với các gốc axit amin Thr218, Tyr222, Ser223, và/hoặc Ser227 của SEQ ID NO: 81. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin liên kết với một hoặc nhiều axit amin của các gốc axit amin F105, L108, R109, G110, I537, F569, E590, F592, L593, S595, và/hoặc W597 của Sortilin người (SEQ ID NO: 81); hoặc của các gốc axit amin trên Sortilin động vật có vú tương ứng với các gốc axit amin F105, L108, R109, G110, I537, F569, E590, F592, L593, S595, và/hoặc W597 của SEQ ID NO: 81. Các khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể kháng Sortilin mà liên kết với epitop có các gốc axit amin (S/T)-X-(D/N)-X-X-X-X-(W/F/Y), trong đó X là axit amin bất kỳ (SEQ ID NO: 84).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết với protein Sortilin theo sáng chế được biểu hiện trên bề mặt của tế bào và các kháng thể không gắn dược chất hoặc nguyên liệu hoạt động phóng xạ này ức chế sự tương tác (*ví dụ*, liên kết) giữa protein Sortilin và protein được chọn từ Progranulin (PGRN), tiền neurotrophin, neurotrophin, tiền-neurotrophin-3, neurotrophin-3, tiền-neurotrophin-4/5, neurotrophin-4/5, tiền yếu tố tăng trưởng thần kinh (pro-NGF), yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF), tiền yếu tố dinh dưỡng thần kinh thu được từ não (tiền BDNF), yếu tố dinh dưỡng thần kinh thu được từ não (BDNF), neurotensin, p75, tiền peptit Sortilin (Sort-pro), protein tiền thân của amyloid (APP), peptit A beta, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), apolipoprotein E (APOE), PCSK9, và protein kết hợp thụ thể (RAP). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết với protein Sortilin theo sáng chế được biểu hiện trên bề mặt tế bào và các kháng thể không gắn dược chất và nguyên liệu hoạt

động phóng xạ này ức chế sự tương tác (*ví dụ*, liên kết) giữa protein Sortilin và PGRN.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà liên kết với protein Sortilin theo sáng chế ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin và Progranulin, tiền neurotrophin, neurotrophin, tiền neurotrophin-3, neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, neurotrophin-4/5, tiền yếu tố tăng trưởng thần kinh (pro-NGF), yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF), tiền yếu tố dinh dưỡng thần kinh thu được từ não (tiền BDNF), yếu tố dinh dưỡng thần kinh thu được từ não (BDNF), neurotensin, p75, tiền peptit Sortilin (Sort-pro), protein tiền thân của amyloid (APP), peptit A beta, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), apolipoprotein E (APOE), PCSK9, và protein kết hợp thụ thể (RAP) bằng cách làm giảm các mức hữu hiệu của Sortilin mà sẵn có để tương tác với các protein này trên bề mặt tế bào hoặc bên trong tế bào.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà liên kết với protein Sortilin theo sáng chế ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin và Progranulin, tiền neurotrophin, neurotrophin, tiền neurotrophin-3, neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, neurotrophin-4/5, tiền yếu tố tăng trưởng thần kinh (tiền NGF), yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF), tiền yếu tố dinh dưỡng thần kinh thu được từ não (tiền BDNF), yếu tố dinh dưỡng thần kinh thu được từ não (BDNF), neurotensin, p75, tiền peptit Sortilin (Sort-pro), protein tiền thân của amyloid (APP), peptit A beta, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), apolipoprotein E (APOE), PCSK9, và protein kết hợp thụ thể (RAP) bằng cách gây ra sự thoái biến của Sortilin.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết với Sortilin người, hoặc dạng tương đồng của nó, bao gồm không giới hạn ở, protein Sortilin động vật có vú, hoặc protein Sortilin của linh trưởng không phải người. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết đặc hiệu với Sortilin người. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết với Sortilin người và không phản ứng chéo với các phân tử tương đồng (ortholog: gen từ các loài khác nhau được tiến hóa từ cùng một tổ tiên) hoặc phân tử đồng dạng (homolog) của Sortilin từ các loài khác.

Sự liên kết cạnh tranh của kháng thể kháng Sortilin

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế ức chế cạnh tranh sự liên kết của ít nhất một kháng thể kháng Sortilin khác được chọn từ bất kỳ trong số các kháng thể được liệt kê trong **Bảng 1-29**. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế ức chế cạnh tranh sự liên kết của ít nhất một kháng thể được chọn từ: S-60,

S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 (được mô tả trong WO2016164637); hoặc S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24; và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế cạnh tranh với một hoặc nhiều kháng thể kháng Sortilin được chọn từ: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 (được mô tả trong WO2016164637); hoặc S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24 và sự kết hợp bất kỳ của chúng, để liên kết với Sortilin khi kháng thể kháng Sortilin này làm giảm sự liên kết của một hoặc nhiều kháng thể được chọn từ: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 (được mô tả trong WO2016164637); hoặc S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24; và sự kết hợp bất kỳ của chúng với Sortilin với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 100%, so với khả năng liên kết với Sortilin khi không có mặt kháng thể kháng Sortilin.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế cạnh tranh với một hoặc nhiều kháng thể kháng Sortilin được chọn từ: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 (được mô tả trong WO2016164637); hoặc S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A],

S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, và sự kết hợp bất kỳ của chúng, để liên kết với Sortilin khi kháng thể kháng Sortilin này làm giảm sự liên kết của một hoặc nhiều kháng thể được chọn từ: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 (được mô tả trong WO2016164637); hoặc S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24; và sự kết hợp bất kỳ của chúng với Sortilin ít nhất là 50%, ít nhất là 55%, ít nhất là 60%, ít nhất là 65%, ít nhất là 70%, ít nhất là 75%, ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc 100%, so với khả năng liên kết với Sortilin khi không có mặt kháng thể kháng Sortilin.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà làm giảm sự liên kết của một hoặc nhiều kháng thể được chọn từ: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 (được mô tả trong WO2016164637); hoặc S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, và sự kết hợp bất kỳ của chúng, với Sortilin 100% chỉ ra là kháng thể kháng Sortilin này gần như phong bế hoàn toàn sự liên kết của một hoặc nhiều kháng thể được chọn từ S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 (được mô tả trong WO2016164637); hoặc S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, và sự kết hợp bất kỳ của chúng, với Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin và một hoặc nhiều kháng thể này được chọn từ S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 (được mô tả trong

WO2016164637); hoặc S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, và sự kết hợp bất kỳ của chúng, có mặt với lượng mà tương ứng với tỷ lệ 10:1, tỷ lệ 9:1, tỷ lệ 8:1, tỷ lệ 7:1, tỷ lệ 6:1, tỷ lệ 5:1, tỷ lệ 4:1, tỷ lệ 3:1, tỷ lệ 2:1, tỷ lệ 1:1, tỷ lệ 0,75:1, tỷ lệ 0,5:1, tỷ lệ 0,25:1, tỷ lệ 0,1:1, tỷ lệ 0,075:1, tỷ lệ 0,050:1, tỷ lệ 0,025:1, tỷ lệ 0,01:1, tỷ lệ 0,0075: , tỷ lệ 0,0050:1, tỷ lệ 0,0025:1, tỷ lệ 0,001:, tỷ lệ 0,00075:1, tỷ lệ 0,00050:1, tỷ lệ 0,00025:1, tỷ lệ 0,0001:, tỷ lệ 1:10, tỷ lệ 1:9, tỷ lệ 1:8, tỷ lệ 1:7, tỷ lệ 1:6, tỷ lệ 1:5, tỷ lệ 1:4, tỷ lệ 1:3, tỷ lệ 1:2, tỷ lệ 1:0,75, tỷ lệ 1:0,5, tỷ lệ 1:0,25, tỷ lệ 1:0,1, tỷ lệ 1:0,075, tỷ lệ 1:0,050, tỷ lệ 1:0,025, tỷ lệ 1:0,01, tỷ lệ 1:0,0075, tỷ lệ 1:0,0050, tỷ lệ 1:0,0025, tỷ lệ 1:0,001, tỷ lệ 1:0,00075, tỷ lệ 1:0,00050, tỷ lệ 1:0,00025, hoặc tỷ lệ 1:0,0001 của kháng thể kháng Sortilin với một hoặc nhiều kháng thể được chọn từ S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 (được mô tả trong WO2016164637); hoặc S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, và sự kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin có mặt với lượng dư nằm trong khoảng từ 1,5 lần đến 100 lần, hoặc lớn hơn 100 lần so với lượng của một hoặc nhiều kháng thể được chọn từ S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 (được mô tả trong WO2016164637); hoặc S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, và sự kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin có mặt với lượng dư khoảng 2 lần, 3 lần, 4 lần, 5 lần, 6 lần, 7 lần, 8 lần, 9 lần, 10 lần, 15 lần, 20 lần, 25 lần, 30 lần, 35 lần, 40 lần, 45 lần, 50 lần, 55 lần, 60 lần, 65

lần, 70 lần, 75 lần, 80 lần, 85 lần, 90 lần, 95 lần, hoặc 100 lần so với lượng của một hoặc nhiều kháng thể được chọn từ S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 (được mô tả trong WO2016164637); hoặc S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết với epitop của Sortilin người mà giống hoặc trùng với epitop Sortilin được liên kết bởi ít nhất một kháng thể được chọn từ bất kỳ trong số các kháng thể được liệt kê trong **Bảng 1-29**. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết với epitop của Sortilin người mà giống hoặc trùng với epitop Sortilin được liên kết bởi ít nhất một kháng thể được chọn từ: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 (được mô tả trong WO2016164637); hoặc S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24; và sự kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế gần như liên kết vào cùng một epitop Sortilin được liên kết bởi ít nhất một kháng thể được chọn từ bất kỳ trong số các kháng thể được liệt kê trong **Bảng 1-29**. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế gần như liên kết vào cùng một epitop Sortilin được liên kết bởi ít nhất một kháng thể được chọn từ: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 (được mô tả trong WO2016164637); hoặc S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24; và sự kết hợp bất kỳ của chúng. Các phương pháp

điển hình được mô tả chi tiết về lập bản đồ epitop mà kháng thể liên kết vào được cung cấp trong Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," trong *Methods in Molecular Biology* tập 66 (Humana Press, Totowa, NJ).

Thử nghiệm cạnh tranh thích hợp bất kỳ hoặc thử nghiệm liên kết Sortilin đã được biết trong lĩnh vực này, như phân tích BIAcore, thử nghiệm ELISA, hoặc phương pháp đo tế bào theo dòng, có thể được sử dụng để xác định kháng thể kháng Sortilin có cạnh tranh với một hoặc nhiều kháng thể được chọn từ: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 (được mô tả trong WO2016164637); hoặc S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24; và sự kết hợp bất kỳ của chúng để liên kết với Sortilin hay không. Trong thử nghiệm cạnh tranh được lấy làm ví dụ, Sortilin đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện Sortilin trên bề mặt tế bào được ủ trong dung dịch chứa kháng thể được đánh dấu thứ nhất mà liên kết với Sortilin (ví dụ, người hoặc linh trưởng không phải người) và kháng thể không được đánh dấu thứ hai đang được kiểm tra về khả năng của nó trong việc cạnh tranh với kháng thể thứ nhất để liên kết với Sortilin. Kháng thể thứ hai này có thể có mặt trong dịch nổi chứa tế bào lai. Trong vai trò là mẫu đối chứng, Sortilin đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện Sortilin được ủ trong dung dịch chứa kháng thể được đánh dấu thứ nhất nhưng không chứa kháng thể không được đánh dấu thứ hai. Sau khi ủ trong các điều kiện cho phép liên kết kháng thể thứ nhất với Sortilin, lượng dư kháng thể chưa được liên kết được loại bỏ, và lượng chất đánh dấu kết hợp với Sortilin đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện Sortilin được đo. Nếu lượng chất đánh dấu kết hợp với Sortilin đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện Sortilin gần như bị giảm trong mẫu thử nghiệm so với mẫu đối chứng, thì điều này chỉ ra rằng kháng thể thứ hai cạnh tranh với kháng thể thứ nhất để liên kết với Sortilin. *Xem*, Harlow và Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế cạnh tranh với kháng thể chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)],

S-60-15.1 [N33T], S-60-16, S-60-18, S-60-19, S-60-24, và sự kết hợp bất kỳ của chúng để liên kết với Sortilin.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế gần như liên kết với cùng một epitop Sortilin với kháng thể chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-16, S-60-18, S-60-19, và S-60-24.

Kháng thể kháng Sortilin bổ sung, *ví dụ*, kháng thể mà liên kết đặc hiệu với protein Sortilin theo sáng chế, có thể được phát hiện, sàng lọc, và/hoặc phân tích về các đặc điểm vật lý/hóa học và/hoặc hoạt tính sinh học của chúng bằng nhiều thử nghiệm khác nhau đã biết trong lĩnh vực này.

Vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể kháng Sortilin

A. HVR chuỗi nặng

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa một hoặc nhiều (*ví dụ,* một hoặc nhiều, hai hoặc nhiều, hoặc toàn bộ ba) HVR được chọn từ HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 (như được thể hiện trong **Bảng 14-16**). Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 (như được thể hiện trong **Bảng 14-16**).

Theo một số phương án, HVR-H1 chứa trình tự YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1). Theo một số phương án, HVR-H2 chứa trình tự theo công thức I: TIYHSGSTYYNPSLX$_1$S (SEQ ID NO: 4), trong đó X$_1$ là K hoặc E. Theo một số phương án, HVR-H2 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 2-3. Theo một số phương án, HVR-H3 chứa trình tự theo công thức II: ARQGSIX$_1$QGYYGMDV (SEQ ID NO: 7). Theo một số phương án, HVR-H3 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 5-6.

Theo một số phương án, HVR-H1 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 91%, ít nhất là khoảng 92%, ít nhất là khoảng 93%, ít nhất là khoảng 94%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 96%, ít nhất là khoảng 97%, ít nhất là khoảng 98%, ít nhất là khoảng 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, HVR-H1 chứa trình tự axit amin chứa các đột biến thế (*ví dụ*, các đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1), nhưng vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, có đến 1, có đến 2, có đến 3, có đến 4, hoặc có đến 5 axit amin được

thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin HVR-H1 của SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, HVR-H2 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 91%, ít nhất là khoảng 92%, ít nhất là khoảng 93%, ít nhất là khoảng 94%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 96%, ít nhất là khoảng 97%, ít nhất là khoảng 98%, ít nhất là khoảng 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 2-3. Theo một số phương án, HVR-H2 chứa trình tự axit amin chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 2-3), nhưng vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, có đến 1, có đến 2, có đến 3, có đến 4, hoặc có đến 5 axit amin được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin HVR-H2 được chọn từ SEQ ID NO: 2-3. Theo một số phương án, HVR-H3 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 91%, ít nhất là khoảng 92%, ít nhất là khoảng 93%, ít nhất là khoảng 94%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 96%, ít nhất là khoảng 97%, ít nhất là khoảng 98%, ít nhất là khoảng 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 5-6. Theo một số phương án, HVR-H3 chứa trình tự axit amin chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 5-6), nhưng vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, có đến 1, có đến 2, có đến 3, có đến 4, hoặc có đến 5 axit amin được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin HVR-H3 được chọn từ SEQ ID NO: 5-6.

Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự theo công thức I, và HVR-H3 chứa trình tự theo công thức II.

Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự của SEQ ID NO: 1, HVR-H2 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 2-3, và HVR-H3 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 5-6.

Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18,

S-60-19, S-60-24, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng (như được thể hiện trong **Bảng 14-16**).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng này chứa một hoặc nhiều trong số: (a) HVR-H1 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 85%, ít nhất là 86%, ít nhất là 87%, ít nhất là 88%, ít nhất là 89%, ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24; (b) HVR-H2 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 85%, ít nhất là 86%, ít nhất là 87%, ít nhất là 88%, ít nhất là 89%, ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24; và (c) HVR-H3 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 85%, ít nhất là 86%, ít nhất là 87%, ít nhất là 88%, ít nhất là 89%, ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa HVR-H1 chứa

trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), và HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6).

B. HVR chuỗi nhẹ

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa một hoặc nhiều (*ví dụ,* một hoặc nhiều, hai hoặc nhiều, hoặc toàn bộ ba) HVR được chọn từ HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 (như được thể hiện trong **Bảng 17-19**). Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 (như được thể hiện trong **Bảng 17-19**).

Theo một số phương án, HVR-L1 chứa trình tự theo công thức III: $RSSQX_1LLX_2SX_3GYNYLD$ (SEQ ID NO: 28), trong đó X_1 là S hoặc G, X_2 là R hoặc H, và X_3 là N, T, S, G, R, D, H, K, Q, Y, E, W, F, I, V, A, M, hoặc L. Theo một số phương án, HVR-L1 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 8-27. Theo một số phương án, HVR-L1 chứa trình tự RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO:8), RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO:9), RSSQS LLRSSGYNYLD (SEQ ID NO:10), RSSQSLLRSGGYNYLD (SEQ ID NO:11), RSSQSLLRSRG YNYLD (SEQ ID NO:12), RSSQSLLRSDGYNYLD (SEQ ID NO:13), RSSQSLLRSHGYNYLD (SEQ ID NO:14), RSSQSLLRSKGYNYLD (SEQ ID NO:15), RSSQSLLRSQGYNYLD (SEQ ID NO:16), RSSQSLLRSYGYNYLD (SEQ ID NO:17), RSSQSLLRSEGYNYLD (SEQ ID NO:18), RSSQSLLRSWGYNYLD (SEQ ID NO:19), RSSQSLLRSFGYNYLD (SEQ ID NO:20), RSSQSL LRSIGYNYLD (SEQ ID NO:21), RSSQSLLRSVGYNYLD (SEQ ID NO:22), RSSQSLLRSAG YNYLD (SEQ ID NO:23), RSSQSLLRSMGYNYLD (SEQ ID NO:24), RSSQSLLRSLGYNYLD (SEQ ID NO:25), RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO:26), hoặc RSSQGLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO:27). Trong một phương án cụ thể, HVR-L1 chứa trình tự RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO:8). Trong một phương án cụ thể khác, HVR-L1 chứa trình tự RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO:9) (như được thể hiện trong **Bảng 19**).

Theo một số phương án, HVR-L2 chứa trình tự theo công thức IV: LGSNRX1S (SEQ ID NO: 31), trong đó X1 là A hoặc V. Theo một số phương án, HVR-L2 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 29-30.

Theo một số phương án, HVR-L3 chứa trình tự theo công thức V: MQQQEX1PLT (SEQ ID NO: 34), trong đó X1 là A hoặc T. Theo một số phương án, HVR-L3 chứa trình

tự được chọn từ SEQ ID NO: 32-33.

Theo một số phương án, HVR-L1 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 91%, ít nhất là khoảng 92%, ít nhất là khoảng 93%, ít nhất là khoảng 94%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 96%, ít nhất là khoảng 97%, ít nhất là khoảng 98%, ít nhất là khoảng 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 8-27. Theo một số phương án, HVR-L1 chứa trình tự axit amin chứa các đột biến thế (ví dụ, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 8-27), nhưng vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, có đến 1, có đến 2, có đến 3, có đến 4, hoặc có đến 5 axit amin được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin HVR-L1 được chọn từ SEQ ID NO: 8-27. Theo một số phương án, HVR-L2 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 91%, ít nhất là khoảng 92%, ít nhất là khoảng 93%, ít nhất là khoảng 94%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 96%, ít nhất là khoảng 97%, ít nhất là khoảng 98%, ít nhất là khoảng 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 29-30. Theo một số phương án, HVR-L2 chứa trình tự axit amin chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 29-30), nhưng vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, có đến 1, có đến 2, có đến 3, có đến 4, hoặc có đến 5 axit amin được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin HVR-L2 được chọn từ SEQ ID NO: 29-30. Theo một số phương án, HVR-L3 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 91%, ít nhất là khoảng 92%, ít nhất là khoảng 93%, ít nhất là khoảng 94%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 96%, ít nhất là khoảng 97%, ít nhất là khoảng 98%, ít nhất là khoảng 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 32-33. Theo một số phương án, HVR-L3 chứa trình tự axit amin chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 32-33), nhưng vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, có đến 1, có đến 2, có đến 3, có đến 4, hoặc có đến 5 axit amin được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin HVR-L3 được chọn từ SEQ ID NO: 32-33.

Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự theo công thức III, HVR-L2 chứa trình tự theo công thức IV, và HVR-L3 chứa trình tự theo công thức V. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình

tự được chọn từ SEQ ID NO: 8-27, HVR-L2 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 29-30, và HVR-L3 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 32-33.

Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng (như được thể hiện trong **Bảng 17-19**).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ này chứa một hoặc nhiều trong số: (a) HVR-L1 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 85%, ít nhất là 86%, ít nhất là 87%, ít nhất là 88%, ít nhất là 89%, ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24; (b) HVR-L2 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 85%, ít nhất là 86%, ít nhất là 87%, ít nhất là 88%, ít nhất là 89%, ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24; và (c) HVR-L3 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 85%, ít nhất là 86%, ít nhất là 87%, ít nhất là 88%, ít nhất là 89%, ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit

amin HVR-L3 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

C. HVR chuỗi nặng và HVR chuỗi nhẹ

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa một hoặc nhiều (*ví dụ,* một hoặc nhiều, hai hoặc nhiều, hoặc toàn bộ ba) HVR được chọn từ HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 (như được thể hiện trong **Bảng 14-16**), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa một hoặc nhiều (*ví dụ,* một hoặc nhiều, hai hoặc nhiều, hoặc toàn bộ ba) HVR được chọn từ HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 (như được thể hiện trong **Bảng 17-19**). Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 (như được thể hiện trong **Bảng 14-16**), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 (như được thể hiện trong **Bảng 17-19**).

Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự theo công thức I, và HVR-H3 chứa trình tự theo công thức II, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự theo công thức III, HVR-L2 chứa trình tự theo công thức IV, và HVR-L3 chứa trình tự theo công thức V. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự của SEQ ID NO: 1, HVR-H2 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 2-3, và HVR-H3 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 5-6, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 8-27, HVR-L2 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 29-30, và HVR-L3 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 32-33.

Theo một số khía cạnh, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự của SEQ ID NO: 1, HVR-H2 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 2-3, và HVR-H3 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 5-6, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 8-27, HVR-L2 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 29-30, và HVR-L3 chứa trình tự của SEQ ID NO: 32.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng (như được thể hiện trong **Bảng 14-16**); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, S-60-24, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng (như được thể hiện trong **Bảng 17-19**).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3, trong đó kháng thể này chứa HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24 (như được thể hiện trong **Bảng 14-19**).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng này chứa một

hoặc nhiều trong số: (a) HVR-H1 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24; (b) HVR-H2 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24; và (c) HVR-H3 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24; và trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa một hoặc nhiều trong số: (a) HVR-L1 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-

15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24; (b) HVR-L2 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24; và (c) HVR-L3 chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRVS (SEQ ID NO: 30), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi

chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLES (SEQ ID NO: 3), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIQQGYYGMDV (SEQ ID NO: 5); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 26), HVR-L2

chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQETPLT (SEQ ID NO: 33).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQGLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 27), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

D. Các vùng biến đổi chuỗi nặng

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 54-56. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 91%, ít nhất là khoảng 92%, ít nhất là khoảng 93%, ít nhất là khoảng 94%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 96%, ít nhất là khoảng 97%, ít nhất là khoảng 98%, ít nhất là khoảng 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 54-56. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 54-56), nhưng vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, có đến 1, có đến 2, có đến 3, có đến 4, có đến 5, có đến 6, có đến 7, có đến 8, có đến 9, hoặc có đến 10 axit amin được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng được chọn từ SEQ ID NO: 54-56.

Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24 (như được thể hiện trong Bảng 30).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1 chứa trình tự axit amin YSISSGYYWG (SEQ ID NO: 1), HVR-H2 chứa trình tự axit amin TIYHSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2), và HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARQGSIKQGYYGMDV (SEQ ID NO: 6).

E. Vùng biến đổi chuỗi nhẹ

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 57-80. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 91%, ít nhất là khoảng 92%, ít nhất là khoảng 93%, ít nhất là khoảng 94%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 96%, ít nhất là khoảng 97%, ít nhất là khoảng 98%, ít nhất là khoảng 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 57-80. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 57-80), nhưng vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, có đến 1, có đến 2, có đến 3, có đến 4, có đến 5, có đến 6, có đến 7, có đến 8, có đến 9, hoặc có đến 10 axit amin được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ được chọn từ SEQ ID NO: 57-80.

Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 60.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24 (như được thể hiện trong **Bảng 31**).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSNGYNYLD (SEQ ID NO: 8), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLLRSTGYNYLD (SEQ ID NO: 9), HVR-L2 chứa trình tự axit amin LGSNRAS (SEQ ID NO: 29), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin MQQQEAPLT (SEQ ID NO: 32).

F. Vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ

Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 54-56; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 57-80. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 91%, ít nhất là khoảng 92%, ít nhất là khoảng 93%, ít nhất là khoảng 94%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 96%, ít nhất là khoảng 97%, ít nhất là khoảng 98%, ít nhất là khoảng 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 54-56, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 91%, ít nhất là khoảng 92%, ít nhất là khoảng 93%, ít nhất là khoảng 94%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 96%, ít nhất là khoảng 97%, ít nhất là khoảng 98%, ít nhất là khoảng 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 57-80. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 54-56), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 57-80), nhưng vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, có đến 1, có đến 2, có đến 3, có đến 4, có đến 5, có đến 6, có đến 7, có đến 8, có đến 9, hoặc có đến 10 axit amin được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng được chọn từ SEQ ID NO: 54-56; và có đến 1, có đến 2, có đến 3, có đến 4, có đến 5, có đến 6, có đến 7, có đến 8, có đến 9, hoặc có đến 10 axit amin được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ được chọn từ SEQ ID NO: 57-80.

Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 54-56; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ

ID NO: 57-58, 60-78, và 80.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết với protein Sortilin, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 59; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 78; vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 79; hoặc vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 80.

Theo một khía cạnh, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57.

Theo một khía cạnh, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin của SEQ ID NO: 60.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24 (như được thể hiện trong **Bảng 30**), và vùng biến đổi

chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24 (như được thể hiện trong **Bảng 31**).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được chọn từ SEQ ID NO: 56 và 60. Theo một số phương án, kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của S-60-15 [N33 (wt)] (như được thể hiện trong **Bảng 30**), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-15 [N33 (wt)] (như được thể hiện trong **Bảng 31**). Theo một số phương án, kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của S-60-15.1 [N33T] (như được thể hiện trong **Bảng 30**), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-15.1 [N33T] (như được thể hiện trong **Bảng 31**).

Kháng thể kháng Sortilin được lấy làm ví dụ

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể đơn dòng kháng Sortilin chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được chọn từ S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể đơn dòng kháng Sortilin chứa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể được chọn từ S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24.

(1) S-60-10

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự

axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-10 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-10 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-10 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa các trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể S-60-10. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-10 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa các trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể S-60-10. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-10 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-10 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-10 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất

đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VH của kháng thể S-60-10 hoặc của SEQ ID NO: 54, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể S-60-10, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể S-60-10, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể S-60-10. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-10 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-10 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-10 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VL của kháng thể S-60-10 hoặc của SEQ ID NO: 57, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể S-60-10, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể S-60-10, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể S-60-10.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 106. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 139. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 106 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 139.

(2) S-60-11

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-11 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-11 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-11 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa các trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể S-60-11. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-11 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa các trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể S-60-11. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-11 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-11 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54. Trong một số phương án,

tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-11 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VH của kháng thể S-60-11 hoặc của SEQ ID NO: 54, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể S-60-11, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể S-60-11, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể S-60-11. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-11 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-11 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-11 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VL của kháng thể S-60-11 hoặc của SEQ ID NO: 58, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể S-60-11, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể S-60-11, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể S-60-11.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 106. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ

ID NO: 140. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 106 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 140.

(3) S-60-12

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-12 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-12 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 59. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-12 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa các trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể S-60-12. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-12 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 59, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa các trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể S-60-12. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-12 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả

năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-12 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-12 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VH của kháng thể S-60-12 hoặc của SEQ ID NO: 54, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể S-60-12, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể S-60-12, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể S-60-12. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-12 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 59 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-12 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 59. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-12 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 59. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VL của kháng thể S-60-12 hoặc của SEQ ID NO: 59, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể S-60-12, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể S-60-12, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể S-60-12.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 106. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 141. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 106 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 141.

(4) S-60-13

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-13 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-13 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-13 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa các trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể S-60-13. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-13 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa các trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể S-60-13. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi

nặng của kháng thể S-60-13 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-13 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-13 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VH của kháng thể S-60-13 hoặc của SEQ ID NO: 55, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể S-60-13, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể S-60-13, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể S-60-13. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-13 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-13 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-13 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VL của kháng thể S-60-13 hoặc của SEQ ID NO: 57, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó.

Theo một phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể S-60-13, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể S-60-13, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể S-60-13.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 135 hoặc SEQ ID NO: 136. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 139. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 135 hoặc SEQ ID NO: 136 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 139.

(5) S-60-14

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-14 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-14 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-14 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa các trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể S-60-14. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-14 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa các trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể S-60-14. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin

chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-14 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-14 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-14 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 55. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VH của kháng thể S-60-14 hoặc của SEQ ID NO: 55, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể S-60-14, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể S-60-14, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể S-60-14. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-14 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-14 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-14 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 58. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các

vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VL của kháng thể S-60-14 hoặc của SEQ ID NO: 58, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể S-60-14, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể S-60-14, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể S-60-14.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 135 hoặc SEQ ID NO: 136. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 140. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 135 hoặc SEQ ID NO: 136 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 140.

(6) S-60-15

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-15 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-15 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-15 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa các trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể S-60-15. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit

amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-15 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa các trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể S-60-15. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-15 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-15 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-15 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VH của kháng thể S-60-15 hoặc của SEQ ID NO: 56, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể S-60-15, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể S-60-15, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể S-60-15. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-15 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-15 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm

mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-15 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VL của kháng thể S-60-15 hoặc của SEQ ID NO: 57, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể S-60-15, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể S-60-15, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể S-60-15.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 138. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 139. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 138 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 139.

(7) S-60-15.1

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-15.1 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-15.1 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 60. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-15.1 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa các trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể S-60-15.1. Theo một số phương án, kháng thể

kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-15.1 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 60, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa các trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể S-60-15.1. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-15.1 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-15.1 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-15.1 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VH của kháng thể S-60-15.1 hoặc của SEQ ID NO: 56, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể S-60-15.1, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể S-60-15.1, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể S-60-15.1. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-15.1 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 60 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án,

tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-15.1 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 60. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-15.1 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 60. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VL của kháng thể S-60-15.1 hoặc của SEQ ID NO: 60, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể S-60-15.1, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể S-60-15.1, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể S-60-15.1.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 138. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 142. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 138 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 142.

(8) S-60-16

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-16 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-16 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit

amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-16 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa các trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể S-60-16. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-16 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa các trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể S-60-16. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-16 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-16 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-16 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VH của kháng thể S-60-16 hoặc của SEQ ID NO: 56, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể S-60-16, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể S-60-16, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể S-60-16. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-16 hoặc với trình tự axit amin của

SEQ ID NO: 77 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-16 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-16 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 77. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VL của kháng thể S-60-16 hoặc của SEQ ID NO: 77, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể S-60-16, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể S-60-16, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể S-60-16.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 138. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 131. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 138 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 131.

(9) S-60-18

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-18 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-18 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 78. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin

theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-18 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa các trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể S-60-18. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-18 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 78, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa các trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể S-60-18. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-18 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-18 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-18 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VH của kháng thể S-60-18 hoặc của SEQ ID NO: 56, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể S-60-18, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể S-60-18, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể S-60-18. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có tỷ lệ đồng

nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-18 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 78 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-18 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 78. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-18 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 78. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VL của kháng thể S-60-18 hoặc của SEQ ID NO: 78, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể S-60-18, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể S-60-18, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể S-60-18.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 138. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 132. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 138 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 132.

(10) S-60-19

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-19 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%,

ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-19 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 79. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-19 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa các trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể S-60-19. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-19 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 79, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa các trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể S-60-19. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-19 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-19 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-19 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 54. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VH của kháng thể S-60-19 hoặc của SEQ ID NO: 54, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin

HVR-H1 của kháng thể S-60-19, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể S-60-19, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể S-60-19. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-19 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 79 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-19 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 79. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-19 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 79. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VL của kháng thể S-60-19 hoặc của SEQ ID NO: 79, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể S-60-19, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể S-60-19, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể S-60-19.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 106. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 133. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 105 hoặc SEQ ID NO: 106 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 133.

(11) S-60-24

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%,

hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-24 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-24 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 80. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-24 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa các trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể S-60-24. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-24 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 80, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa các trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể S-60-24. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-24 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-24 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể S-60-24 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện

trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VH của kháng thể S-60-24 hoặc của SEQ ID NO: 56, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể S-60-24, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể S-60-24, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể S-60-24. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có tỷ lệ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-24 hoặc với trình tự axit amin của SEQ ID NO: 80 và chứa các đột biến thế (*ví dụ*, đột biến thế bảo tồn, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự này vẫn giữ được khả năng liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-24 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 80. Trong một số phương án, tổng số 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, gắn xen và/hoặc làm mất trong trình tự axit amin miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể S-60-24 hoặc trình tự axit amin của SEQ ID NO: 80. Trong một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong các vùng nằm ngoài các HVR (nghĩa là, trong các vùng FR). Theo một số phương án, các đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn xuất hiện trong vùng FR. Tùy ý, kháng thể kháng Sortilin chứa trình tự VL của kháng thể S-60-24 hoặc của SEQ ID NO: 80, bao gồm các biến đổi sau dịch mã của trình tự đó. Theo một phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể S-60-24, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể S-60-24, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể S-60-24.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 138. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 134. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 hoặc SEQ ID NO: 138 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 134.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế gần như liên kết với cùng một epitop Sortilin với kháng thể chứa miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến

đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-16, S-60-18, S-60-19, và S-60-24.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể đơn dòng kháng Sortilin S-60-10. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập mà gần như liên kết với cùng một epitop Sortilin với S-60-10. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng S-60-10. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-10. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-10.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể đơn dòng kháng Sortilin S-60-11. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập mà gần như liên kết với cùng một epitop Sortilin với S-60-11. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng S-60-11. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-11. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-11.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể đơn dòng kháng Sortilin S-60-12. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập mà gần như liên kết với cùng một epitop Sortilin với S-60-12. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng S-60-12. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-12. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-12.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể đơn dòng kháng Sortilin S-60-13. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập mà gần như liên kết với cùng một epitop Sortilin với S-60-13. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng S-60-13. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng

thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-13. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-13.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể đơn dòng kháng Sortilin S-60-14. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập mà gần như liên kết với cùng một epitop Sortilin với S-60-14. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng S-60-14. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-14. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-14.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể đơn dòng kháng Sortilin S-60-15. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập mà gần như liên kết với cùng một epitop Sortilin với S-60-15. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng S-60-15. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-15. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-15.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể đơn dòng kháng Sortilin S-60-15.1. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập mà gần như liên kết với cùng một epitop Sortilin với S-60-15.1. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng S-60-15.1. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-15.1. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-15.1.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể đơn dòng kháng Sortilin S-60-16. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập mà gần như liên kết với cùng một epitop Sortilin với S-60-16. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng S-60-16. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng

thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-16. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-16.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể đơn dòng kháng Sortilin S-60-18. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập mà gần như liên kết với cùng một epitop Sortilin với S-60-18. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng S-60-18. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-18. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-18.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể đơn dòng kháng Sortilin S-60-19. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập mà gần như liên kết với cùng một epitop Sortilin với S-60-19. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng S-60-19. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-19. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-19.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể đơn dòng kháng Sortilin S-60-24. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập mà gần như liên kết với cùng một epitop Sortilin với S-60-24. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng S-60-24. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-24. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể được phân lập chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng S-60-24.

Trong một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể đối vận. Trong một số phương án, kháng thể kháng Sortilin là kháng thể chủ vận. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế thuộc lớp IgG lớp IgM, hoặc lớp IgA. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế thuộc lớp IgG và có isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4.

Kháng thể kháng Sortilin bổ sung, *ví dụ*, kháng thể mà liên kết đặc hiệu với protein Sortilin theo sáng chế, có thể được phát hiện, sàng lọc, và/hoặc phân tích về các đặc điểm vật lý/hóa học và/hoặc hoạt tính sinh học của chúng bằng nhiều thử nghiệm khác nhau đã biết trong lĩnh vực này.

Nhiều khía cạnh của sáng chế đề cập đến việc sử dụng hai hoặc nhiều kháng thể kháng Sortilin mà khi được sử dụng cùng nhau sẽ thể hiện tác dụng cộng hợp hoặc hiệp đồng, so với việc sử dụng từng kháng thể kháng Sortilin tương ứng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế là đoạn kháng thể liên kết với protein Sortilin người.

Trong một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế là đoạn kháng thể liên kết với một hoặc nhiều protein của người được chọn từ nhóm bao gồm Sortilin người, biến thể xuất hiện tự nhiên của Sortilin người, và biến thể bệnh của Sortilin người.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế là đoạn kháng thể, trong đó đoạn kháng thể này là đoạn Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv, hoặc scFv.

Khung kháng thể

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa một hoặc nhiều (*ví dụ,* một hoặc nhiều, hai hoặc nhiều, ba hoặc nhiều, hoặc toàn bộ bốn) vùng khung được chọn từ VH FR1, VH FR2, VH FR3, và VH FR4 (như được thể hiện trong **Bảng 20-23**). Theo một số phương án, VH FR1 chứa trình tự QVQLQESGPGLVKPSETLSL TCAVSG (SEQ ID NO: 35). Theo một số phương án, VH FR2 chứa trình tự WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 36). Theo một số phương án, VH FR3 chứa trình tự theo công thức VI: X_1VTISVDTSKNQFSLX_2LSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO: 39), trong đó X_1 là Q hoặc R, và X_2 là E hoặc K. Theo một số phương án, VH FR3 chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 37-38. Theo một số phương án, VH FR4 chứa trình tự WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 40). Theo một số phương án, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa VH FR1 chứa trình tự của SEQ ID NO: 35, VH FR2 chứa trình tự của SEQ ID NO: 36, VH FR3 theo công thức VI, và VH FR4 chứa trình tự của SEQ ID NO: 40.

Theo một số phương án, kháng thể chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa VH FR1 chứa trình tự của SEQ ID NO: 35, VH FR2 chứa trình tự của SEQ ID NO: 36, VH FR3 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 37-38, và VH FR4 chứa trình tự của SEQ ID NO: 40.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa VH FR1, VH FR2, VH FR3, và VH FR4 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24 (như được thể hiện trong **Bảng 20-23**).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa một hoặc nhiều (*ví dụ,* một hoặc nhiều, hai hoặc nhiều, ba hoặc nhiều, hoặc toàn bộ bốn) vùng khung được chọn từ VL FR1, VL FR2, VL FR3, và VL FR4 (như được thể hiện trong **Bảng 24-27**). Theo một số phương án, VL FR1 chứa trình tự theo công thức VII: DIVMTQSPLSLPVTPGX_1X_2ASISC (SEQ ID NO: 44), trong đó X_1 là E hoặc G, và X_2 là P hoặc S. Theo một số phương án, VL FR1 chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 41-43. Theo một số phương án, VL FR2 chứa trình tự theo công thức VIII: WYLQKPGQX_1PQLLIY (SEQ ID NO: 47), trong đó X_1 là S hoặc P. Theo một số phương án, VL FR2 chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 45-46. Theo một số phương án, VL FR3 chứa trình tự theo công thức IX: GVPDRX_1SGSGSGT DFTLKISRX_2EAEDVGX_3YYC (SEQ ID NO: 52), trong đó X_1 là F hoặc L, X_2 là A hoặc V, và X_3 là V hoặc A. Theo một số phương án, VL FR3 chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 48-51. Theo một số phương án, VL FR4 chứa trình tự FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 53). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa VL FR1 chứa trình tự theo công thức VII, VL FR2 chứa trình tự theo công thức VIII, VL FR3 chứa trình tự theo công thức IX, và VL FR4 chứa trình tự của SEQ ID NO: 53.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa VL FR1 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 41-43, VL FR2 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 45-46, VL FR3 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 48-51, và VL FR4 chứa trình tự của SEQ ID NO: 53.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa VL FR1, VL FR2, VL FR3, và VL FR4 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-

60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24 (như được thể hiện trong **Bảng 24-27**).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa một hoặc nhiều (*ví dụ,* một hoặc nhiều, hai hoặc nhiều, ba hoặc nhiều, hoặc toàn bộ bốn) vùng khung được chọn từ VH FR1, VH FR2, VH FR3, và VH FR4 (như được thể hiện trong **Bảng 20-23**), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa một hoặc nhiều (*ví dụ,* một hoặc nhiều, hai hoặc nhiều, ba hoặc nhiều, hoặc toàn bộ bốn) vùng khung được chọn từ VL FR1, VL FR2, VL FR3, và VL FR4 (như được thể hiện trong **Bảng 24-27**). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa VH FR1 chứa trình tự của SEQ ID NO: 35, VH FR2 chứa trình tự của SEQ ID NO: 36, VH FR3 theo công thức VI, và VH FR4 chứa trình tự của SEQ ID NO: 40; và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa VL FR1 chứa trình tự theo công thức VII, VL FR2 chứa trình tự theo công thức VIII, VL FR3 chứa trình tự theo công thức IX, và VL FR4 chứa trình tự của SEQ ID NO: 53. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa VH FR1 chứa trình tự của SEQ ID NO: 35, VH FR2 chứa trình tự của SEQ ID NO: 36, VH FR3 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 37-38, và VH FR4 chứa trình tự của SEQ ID NO: 40; vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa VL FR1 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 41-43, VL FR2 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 45-46, VL FR3 chứa trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 48-51, và VL FR4 chứa trình tự của SEQ ID NO: 53.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa VH FR1, VH FR2, VH FR3, và VH FR4 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24 (như được thể hiện trong **Bảng 20-23**), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa VL FR1, VL FR2, VL FR3, và VL FR4 của kháng thể S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33

(wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16; S-60-18, S-60-19, hoặc S-60-24 (như được thể hiện trong **Bảng 24-27**).

Hoạt tính của kháng thể kháng Sortilin

Theo một số khía cạnh của bất kỳ trong số các kháng thể kháng Sortilin, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ức chế một hoặc nhiều hoạt tính của protein Sortilin, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm giảm mức Sortilin tế bào (*ví dụ*, mức Sortilin bề mặt tế bào, mức Sortilin trong tế bào, và/hoặc tổng các mức Sortilin); làm tăng các mức Progranulin (*ví dụ*, các mức Progranulin ngoại bào và/hoặc các mức Progranulin tế bào); và ức chế sự tương tác (*ví dụ*, liên kết) giữa Progranulin và Sortilin. Như được đề xuất ở đây, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ức chế các hoạt tính bổ sung của protein Sortilin, bao gồm nhưng không giới hạn ở ức chế tương tác (*ví dụ*, liên kết) với một hoặc nhiều trong số tiền neurotrophin theo sáng chế (tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, pro-NGF, tiền BDNF, *v.v.*), neurotrophin theo sáng chế (neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*), neurotensin, p75, tiền peptit Sortilin (Sort-pro), protein tiền thân của amyloid (APP), peptit A beta, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), apolipoprotein E (APOE), và protein kết hợp thụ thể (RAP), làm giảm sự tiết PCSK9, làm giảm sự sản sinh peptit beta amyloid.

Trong một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng Sortilin, trong đó (a) kháng thể kháng Sortilin này làm tăng mức Progranulin ngoại bào, làm giảm mức Sortilin tế bào, ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng; (b) kháng thể kháng Sortilin làm giảm mức Sortilin ở bề mặt tế bào, làm tăng mức Progranulin ngoại bào, ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng; (c) kháng thể kháng Sortilin làm giảm mức Sortilin ở bề mặt tế bào, làm giảm mức Sortilin trong tế bào, làm giảm tổng các mức Sortilin, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng; (d) kháng thể kháng Sortilin gây ra sự thoái biến Sortilin, sự phân cắt Sortilin, sự nội bào hóa Sortilin, sự điều hòa giảm Sortilin, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng; (e) kháng thể kháng Sortilin làm giảm mức Sortilin tế bào và ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin; (f) kháng thể kháng Sortilin làm giảm mức Sortilin tế bào và làm tăng mức Progranulin tế bào; và/hoặc (g) kháng thể kháng Sortilin làm tăng nồng độ hữu hiệu của

Progranulin.

Trong một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng Sortilin, trong đó kháng thể kháng Sortilin này làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào, làm tăng mức Progranulin ngoại bào, ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế (a) làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) nhỏ hơn 150 pM, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; (b) làm giảm mức Sortilin ở bề mặt tế bào nhiều hơn khoảng 50% ở 1,25 nM IgG, nhiều hơn khoảng 80% ở 0,63 nM IgG, hoặc nhiều hơn khoảng 69% ở 150 nM IgG so với đối chứng, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; làm tăng sự tiết Progranulin nhiều hơn khoảng 1,13 lần so với đối chứng ở 0,63 nM IgG, hoặc nhiều hơn khoảng 1,22 lần so với đối chứng ở 50 nM IgG, như được đo bằng ELISA chuẩn; phong bế sự liên kết của Progranulin với Sortilin với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) nhỏ hơn ,325 nM, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; (e) phong bế sự liên kết của Progranulin với Sortilin nhiều hơn khoảng 88% ở 50 nM IgG, hoặc nhiều hơn khoảng 27,5% ở 150 nM IgG so với đối chứng, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; hoặc (f) sự kết hợp bất kỳ của chúng (*xem, ví dụ*, Ví dụ 2-4).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế (a) làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) nhỏ hơn 681 pM, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; (b) làm giảm mức Sortilin ở bề mặt tế bào nhiều hơn khoảng 40% ở 1,25 nM IgG, nhiều hơn khoảng 29% ở 0,6 nM IgG, hoặc nhiều hơn khoảng 62% ở 150 nM IgG so với đối chứng, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; (c) làm tăng sự tiết Progranulin nhiều hơn khoảng 1,11 lần so với đối chứng ở 0,63 nM IgG, hoặc nhiều hơn khoảng 1,75 lần so với đối chứng ở 50 nM IgG, như được đo bằng ELISA chuẩn; (d) phong bế sự liên kết của Progranulin với Sortilin với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) nhỏ hơn 0,751 nM, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; (e) phong bế sự liên kết của Progranulin với Sortilin nhiều hơn khoảng 90% ở 50 nM IgG, hoặc nhiều hơn khoảng 95% ở 150 nM IgG so với đối chứng, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; hoặc (f) sự kết hợp bất kỳ của chúng (*xem, ví dụ*, **Ví dụ 2-4**).

Tác dụng làm giảm các mức Sortilin

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết với protein

Sortilin theo sáng chế được biểu hiện trên bề mặt của tế bào và điều hòa (ví dụ, cảm ứng hoặc ức chế) một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin theo sáng chế sau khi liên kết với protein Sortilin được biểu hiện trên bề mặt này.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm mức Sortilin tế bào *in vitro*. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể làm giảm mức Sortilin tế bào *in vivo* (ví dụ, trong não, và/hoặc các cơ quan ngoại vi của cá thể). Theo một số phương án, sự giảm mức Sortilin tế bào bao gồm sự giảm các mức Sortilin bề mặt tế bào. Như được sử dụng ở đây, kháng thể kháng Sortilin làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào nếu ở các nồng độ kháng thể bão hòa (*ví dụ*, 0,6 nM, 0,63 nM, 1,25 nM, 50 nM hoặc 150 nM) và/hoặc so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60) nó gây ra sự giảm mức Sortilin bề mặt tế bào như được đo bằng thử nghiệm dựa trên tế bào *in vitro* bất kỳ hoặc mô hình *in vivo* thích hợp được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, sự giảm mức Sortilin tế bào bao gồm sự giảm mức Sortilin trong tế bào. Như được đề xuất ở đây, kháng thể kháng Sortilin làm giảm mức Sortilin bên trong tế bào nếu ở các nồng độ kháng thể bão hòa và/hoặc so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60) nó gây ra sự giảm mức Sortilin trong tế bào như được đo bằng thử nghiệm dựa trên tế bào *in vitro* bất kỳ hoặc mô hình *in vivo* thích hợp được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, sự giảm mức Sortilin tế bào bao gồm sự giảm tổng các mức Sortilin. Như được đề xuất ở đây, kháng thể kháng Sortilin làm giảm tổng các mức Sortilin nếu ở các nồng độ kháng thể bão hòa và/hoặc so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60) nó gây ra sự giảm tổng các mức Sortilin như được đo bằng thử nghiệm dựa trên tế bào *in vitro* bất kỳ hoặc mô hình *in vivo* thích hợp được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng ở đây, các mức Sortilin có thể đề cập đến các mức biểu hiện của gen mã hóa Sortilin; đến các mức biểu hiện của một hoặc nhiều sản phẩm phiên mã mã hóa Sortilin; đến các mức biểu hiện của protein Sortilin; và/hoặc đến lượng protein Sortilin có mặt trong tế bào và/hoặc trên bề mặt tế bào. Các phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để đo các mức biểu hiện gen, sự phiên mã, dịch mã, và/hoặc sự sẵn có protein hoặc sự khu trú protein có thể được sử dụng để xác định các mức Sortilin.

Các mức tế bào của Sortilin có thể đề cập đến, không giới hạn ở, các mức Sortilin bề mặt tế bào, mức Sortilin trong tế bào, và tổng các mức Sortilin. Theo một số phương án, sự giảm mức tế bào của Sortilin bao gồm sự giảm mức Sortilin bề mặt tế bào. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm mức Sortilin tế bào (*ví dụ,* mức Sortilin bề mặt tế bào) có một hoặc nhiều trong số các đặc điểm sau đây: (1) ức chế hoặc làm giảm một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin; (2) khả năng ức chế hoặc làm giảm khả năng liên kết của Sortilin với một hoặc nhiều phối tử của nó; (3) khả năng làm giảm sự biểu hiện Sortilin trong tế bào biểu hiện Sortilin; (4) khả năng tương tác, liên kết, hoặc nhận biết protein Sortilin; (5) khả năng tương tác đặc hiệu với hoặc liên kết với protein Sortilin; và (6) khả năng điều trị, làm giảm, hoặc ngăn ngừa khía cạnh bất kỳ của bệnh hoặc rối loạn được mô tả hoặc đề xuất ở đây.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin được phân lập theo sáng chế gây ra sự điều hòa giảm Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin được phân lập theo sáng chế gây ra sự phân cắt Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin được phân lập theo sáng chế gây ra sự nội bào hóa Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin được phân lập theo sáng chế gây ra sự đào thải Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin được phân lập theo sáng chế gây ra sự thoái biến Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin được phân lập theo sáng chế gây ra sự giảm nhạy của Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin được phân lập theo sáng chế đóng vai trò là phối tử giả hoạt hóa tạm thời Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin được phân lập theo sáng chế đóng vai trò là phối tử giả và hoạt hóa tạm thời Sortilin trước khi gây ra sự giảm mức Sortilin tế bào và/hoặc ức chế sự tương tác (ví dụ, sự liên kết) giữa Sortilin và một hoặc nhiều phối tử Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin được phân lập theo sáng chế đóng vai trò là phối tử giả và hoạt hóa tạm thời Sortilin trước khi gây ra sự thoái biến Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin được phân lập theo sáng chế đóng vai trò là phối tử giả và hoạt hóa tạm thời Sortilin trước khi gây ra sự phân cắt Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin được phân lập theo sáng chế đóng vai trò là phối tử giả và hoạt hóa tạm thời Sortilin trước khi gây ra sự nội bào hóa Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin được phân lập theo sáng chế đóng vai trò là phối tử giả và hoạt hóa tạm thời Sortilin trước khi gây ra sự đào thải Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin được phân lập theo sáng chế đóng vai trò là

phối tử giả và hoạt hóa tạm thời Sortilin trước khi gây ra tác dụng điều hòa giảm sự biểu hiện Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin được phân lập theo sáng chế đóng vai trò là phối tử giả và hoạt hóa tạm thời Sortilin trước khi gây ra sự giảm nhạy của Sortilin.

Trong một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể làm giảm mức Sortilin tế bào (*ví dụ*, mức Sortilin bề mặt tế bào, mức Sortilin trong tế bào, và/hoặc tổng các mức Sortilin) bằng cách gây ra sự thoái biến Sortilin. Theo đó, trong một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế gây ra sự thoái biến Sortilin.

Kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể làm giảm mức Sortilin tế bào (*ví dụ,* mức bề mặt tế bào) với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) (*ví dụ,* khi được đo *in vitro*) nằm trong khoảng picomol. Trong một số phương án, EC_{50} của kháng thể này là nhỏ hơn khoảng 680,9 pM. Trong một số phương án, EC_{50} của kháng thể này là khoảng 72,58 pM đến khoảng 680,9 nM. Trong một số phương án, EC_{50} của kháng thể này là khoảng 103,6 pM đến khoảng 680,9 nM. Trong một số phương án, EC_{50} của kháng thể này là nhỏ hơn khoảng 600 pM, 500 pM, 400 pM, 300 pM, 200 pM, 100 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 1pM, hoặc 0,5 pM.

Theo một số phương án, EC_{50} của kháng thể này là nhỏ hơn khoảng hoặc bằng khoảng 675 pM, 650 pM, 625 pM, 600 pM, 575 pM, 550 pM, 525 pM, 500 pM, 475 pM, 450 pM, 425 pM, 400 pM, 375 pM, 350pM, 325 pM, 300 pM, 275 pM, 250 pM, 225 pM, 200 pM, 175 pM, 150 pM, 125 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 9 pM, 8 pM, 7 pM, 6 pM, 5 pM, 4 pM, 3 pM, 2 pM, 1 pM, hoặc 0,5 pM.

Theo một số phương án, EC_{50} của kháng thể này là nhỏ hơn khoảng 680,9 pM. Theo một số phương án, EC_{50} của kháng thể này lớn hơn khoảng hoặc bằng khoảng 0,1 pM, 0,5pM, 1 pM, 10 pM, 20 pM, 30 pM, 40 pM, 50 pM, 60 pM, 70 pM, 80 pM, 90 pM, 100 pM, 125 pM, 150 pM, 175 pM, 200 pM, 225 pM, 250 pM, 275 pM, 300 pM, 325 pM, 350 pM, 375 pM, 400 pM, 425 pM, 450 pM, 475 pM, 500 pM, 525 pM, 550 pM, 575 pM, 600 pM, 625 pM, 650 pM, 675 pM. Nghĩa là, EC_{50} của kháng thể này có thể là giá trị bất kỳ trong khoảng có giới hạn trên là khoảng 675 pM, 650 nM, 650 pM, 625 pM, 600 pM, 575 pM, 550 pM, 525 pM, 500 pM, 475 pM, 450 pM, 425 pM, 400 pM, 375 pM, 350pM, 325 pM, 300 pM, 275 pM, 250 pM, 225 pM, 200 pM, 175 pM, 150 pM, 125 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 1 pM, hoặc 0,5 pM, và

giới hạn dưới được chọn độc lập là khoảng 0,1 pM, 0,5pM, 1 pM, 10 pM, 20 pM, 30 pM, 40 pM, 50 pM, 60 pM, 70 pM, 80 pM, 90 pM, 100 pM, 125 pM, 150 pM, 175 pM, 200 pM, 225 pM, 250 pM, 275 pM, 300 pM, 325 pM, 350 pM, 375 pM, 400 pM, 425 pM, 450 pM, 475 pM, 500 pM, 525 pM, 550 pM, 575 pM, 600 pM, 625 pM, 650 pM, hoặc 675 pM, trong đó giới hạn dưới này nhỏ hơn giới hạn trên. Theo một số phương án, EC_{50} của kháng thể này là là giá trị bất kỳ khoảng 1 pM, 2 pM, 3 pM, 4 pM, 5 pM, 6 pM, 7 pM, 8 pM, 9 pM, 10 pM, 15 pM, 20 pM, 25 pM, 30 pM, 35 pM, 40 pM, 45 pM, 50 pM, 55 pM, 60 pM, 65 pM, 70 pM, 75 pM, 80 pM, 85 pM, 90 pM, 95 pM, 100 pM, 105 pM, 110 pM, 115 pM, 120 pM, 125 pM, 130 pM, 135 pM, 140 pM, 145 pM, 150 pM, 155 pM, 160 pM, 165 pM, 170 pM, 175 pM, 180 pM, 185 pM, 190 pM, 195 pM, hoặc 200 pM.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) nhỏ hơn 150 pM, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng.Theo một số phương án, EC_{50} của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế là khoảng 103,6 pM. Theo một số phương án, EC_{50} của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế là khoảng 72,58 pM.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào nhiều hơn khoảng 40% ở 1,25 nM IgG hoặc nhiều hơn khoảng 80% ở 0,63 nM IgG, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào khoảng 60,92% ở 1,25 nM IgG, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào khoảng 69,3% ở 150 nM IgG, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào khoảng 70,3% ở 150 nM IgG, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng.

Nhiều phương pháp khác nhau để đo các giá trị EC_{50} của kháng thể đã được biết trong lĩnh vực này, bao gồm, ví dụ, bằng phương pháp đo tế bào theo dòng (*Xem ví dụ,* **Ví dụ 2**). Theo một số phương án, EC_{50} được đo *in vitro* bằng cách sử dụng các tế bào được thao tác di truyền để biểu hiện Sortilin người. Theo một số phương án, EC_{50} được đo ở nhiệt độ khoảng 4°C. Theo một số phương án, EC_{50} được đo ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, EC_{50} được đo ở nhiệt độ khoảng 35°C. Theo một số phương án, EC_{50} được đo ở nhiệt độ khoảng 37°C. Theo một số phương án, EC_{50} được xác định bằng cách sử dụng kháng thể đơn giá (*ví dụ,* Fab) hoặc kháng thể có độ dài đầy đủ ở dạng đơn giá.

Theo một số phương án, EC_{50} được xác định bằng cách sử dụng kháng thể chứa vùng hằng định thể hiện khả năng liên kết thụ thể Fc tăng. Theo một số phương án, EC_{50} được xác định bằng cách sử dụng kháng thể chứa vùng hằng định thể hiện khả năng liên kết thụ thể Fc giảm.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có hiệu lực cao hơn trong việc làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm mức Sortilin tế bào (*ví dụ,* mức bề mặt tế bào) với EC_{50} thấp hơn (*ví dụ,* như được đo *in vitro*) so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm mức Sortilin tế bào (*ví dụ,* mức bề mặt tế bào) với EC_{50} thấp hơn ít nhất là khoảng 5%, ít nhất là khoảng 10%, ít nhất là khoảng 15%, ít nhất là khoảng 20%, ít nhất là khoảng 25%, ít nhất là khoảng 30%, ít nhất là khoảng 35%, ít nhất là khoảng 40%, ít nhất là khoảng 45%, ít nhất là khoảng 50%, ít nhất là khoảng 55%, ít nhất là khoảng 60%, ít nhất là khoảng 65%, ít nhất là khoảng 70%, ít nhất là khoảng 75%, ít nhất là khoảng 80%, ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, hoặc ít nhất là khoảng 99% so với EC_{50} của kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm mức Sortilin tế bào (*ví dụ,* mức bề mặt tế bào) với EC_{50} thấp hơn ít nhất là khoảng 1 lần, ít nhất là khoảng 1,1 lần, ít nhất là khoảng 1,5 lần, ít nhất là khoảng 2 lần, ít nhất là khoảng 3 lần, ít nhất là khoảng 4 lần, ít nhất là khoảng 5 lần, ít nhất là khoảng 6 lần, ít nhất là khoảng 7 lần, ít nhất là khoảng 8 lần, ít nhất là khoảng 9 lần, ít nhất là khoảng 10 lần, ít nhất là khoảng 12,5 lần, ít nhất là khoảng 15 lần, ít nhất là khoảng 17,5 lần, ít nhất là khoảng 20 lần, ít nhất là khoảng 22,5 lần, ít nhất là khoảng 25 lần, ít nhất là khoảng 27,5 lần, ít nhất là khoảng 30 lần, ít nhất là khoảng 50 lần, hoặc ít nhất là khoảng 100 lần so với EC_{50} của kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có EC_{50} thấp hơn ít nhất là 1,5 lần so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án,

kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có EC_{50} thấp hơn ít nhất là 1,1 lần so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế (a) làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) nhỏ hơn 681 pM, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; (b) làm giảm mức Sortilin ở bề mặt tế bào nhiều hơn khoảng 40% ở 1,25 nM IgG, nhiều hơn khoảng 29% ở 0,6 nM IgG, hoặc nhiều hơn khoảng 62% ở 150 nM IgG so với đối chứng, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; (c) làm tăng sự tiết Progranulin nhiều hơn khoảng 1,11 lần so với đối chứng ở 0,63 nM IgG, hoặc nhiều hơn khoảng 1,75 lần so với đối chứng ở 50 nM IgG, như được đo bằng ELISA chuẩn; (d) phong bế sự liên kết của Progranulin với Sortilin với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) nhỏ hơn 0,751 nM, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; (e) phong bế sự liên kết của Progranulin với Sortilin nhiều hơn khoảng 90% ở 50 nM IgG, hoặc nhiều hơn khoảng 95% ở 150 nM IgG so với đối chứng, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng; hoặc (f) sự kết hợp bất kỳ của chúng (*xem, ví dụ,* Ví dụ 2-4).

Tác dụng làm tăng các mức Progranulin

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm tăng các mức Progranulin ngoại bào *in vitro*. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể làm tăng các mức Progranulin tế bào hoặc *in vivo* (*ví dụ*, trong não, máu, và/hoặc các cơ quan ngoại vi của cá thể). Như được sử dụng ở đây, kháng thể kháng Sortilin làm tăng mức Progranulin ngoại bào nếu ở các nồng độ kháng thể bão hòa (*ví dụ*, 0,6 nM, 0,63 nM, 1,25 nM, 50 nM hoặc 150 nM) và/hoặc so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60) nó gây ra sự tăng các mức Progranulin ngoại bào như được đo bằng thử nghiệm dựa trên tế bào *in vitro* bất kỳ hoặc trong các thử nghiệm dựa trên mô (như dựa trên mô não) được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này. Như được đề xuất ở đây, kháng thể kháng Sortilin làm tăng mức Progranulin tế bào nếu ở các nồng độ kháng thể bão hòa (*ví dụ*, 0,6 nM, 0,63 nM, 1,25 nM, 50 nM hoặc 150 nM) và/hoặc so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60) nó gây ra sự tăng các mức Progranulin ngoại bào như được đo bằng thử nghiệm dựa trên tế bào *in vitro* bất kỳ hoặc trong các thử nghiệm dựa trên mô (như dựa

trên mô não) được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng ở đây, các mức Progranulin có thể đề cập đến các mức biểu hiện của gen mã hóa Progranulin; đến các mức biểu hiện của một hoặc nhiều sản phẩm phiên mã mã hóa Progranulin; đến các mức biểu hiện của protein Progranulin; và/hoặc đến lượng protein Progranulin được tiết ra từ tế bào và/hoặc có mặt trong tế bào. Phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để đo các mức biểu hiện gen, sự phiên mã, dịch mã, sự sẵn có protein, sự tiết protein, và/hoặc sự khu trú protein có thể được sử dụng để xác định các mức Progranulin.

Như được sử dụng ở đây, các mức Progranulin có thể đề cập đến, không giới hạn ở, các mức ngoại bào của Progranulin, các mức trong tế bào của Progranulin, và tổng các mức Progranulin. Theo một số phương án, sự tăng các mức Progranulin bao gồm sự tăng các mức Progranulin ngoại bào.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm tăng sự tiết Progranulin nhiều hơn khoảng 1,11 lần so với đối chứng ở 0,63 nM IgG, như được đo bằng ELISA chuẩn. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm tăng sự tiết Progranulin khoảng 1,42 lần so với đối chứng ở 0,63 nM IgG, như được đo bằng ELISA chuẩn. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm tăng sự tiết Progranulin nhiều hơn khoảng 1,75 lần so với đối chứng ở 50 nM IgG, như được đo bằng ELISA chuẩn. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm tăng sự tiết Progranulin khoảng 1,97 lần so với đối chứng ở 50 nM IgG, như được đo bằng ELISA chuẩn. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm tăng sự tiết Progranulin khoảng 2,29 lần so với đối chứng ở 50 nM IgG, như được đo bằng ELISA chuẩn.

Nhiều phương pháp khác nhau để đo sự tiết Progranulin đã được biết trong lĩnh vực này, bao gồm, ví dụ, bằng ELISA (*Xem ví dụ,* **Ví dụ 2 và 4**). Theo một số phương án, EC_{50} được đo *in vitro* bằng cách sử dụng tế bào biểu hiện Sortilin người. Theo một số phương án, sự tiết Progranulin được xác định bằng cách sử dụng kháng thể đơn giá (*ví dụ,* Fab) hoặc kháng thể có độ dài đầy đủ ở dạng đơn giá. Theo một số phương án, sự tiết Progranulin được xác định bằng cách sử dụng kháng thể chứa vùng hằng định thể hiện khả năng liên kết thụ thể Fc tăng. Theo một số phương án, sự tiết Progranulin được xác định bằng cách sử dụng kháng thể chứa vùng hằng định thể hiện khả năng liên kết thụ thể Fc giảm.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có hiệu lực cao hơn

trong việc làm tăng các mức Progranulin so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm tăng các mức (*ví dụ,* mức ngoại bào) của Progranulin với EC_{50} thấp hơn (*ví dụ,* như được đo *in vitro*) so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm tăng các mức (*ví dụ,* mức ngoại bào) của Progranulin ít nhất là khoảng 5%, ít nhất là khoảng 10%, ít nhất là khoảng 15%, ít nhất là khoảng 20%, ít nhất là khoảng 25%, ít nhất là khoảng 30%, ít nhất là khoảng 35%, ít nhất là khoảng 40%, ít nhất là khoảng 45%, ít nhất là khoảng 50%, ít nhất là khoảng 55%, ít nhất là khoảng 60%, ít nhất là khoảng 65%, ít nhất là khoảng 70%, ít nhất là khoảng 75%, ít nhất là khoảng 80%, ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, hoặc ít nhất là khoảng 99% so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm tăng các mức (*ví dụ,* mức ngoại bào) của Progranulin cao hơn khoảng 1 lần, ít nhất là khoảng 1,1 lần, ít nhất là khoảng 1,5 lần, ít nhất là khoảng 2 lần, ít nhất là khoảng 3 lần, ít nhất là khoảng 4 lần, ít nhất là khoảng 5 lần, ít nhất là khoảng 6 lần, ít nhất là khoảng 7 lần, ít nhất là khoảng 8 lần, ít nhất là khoảng 9 lần, ít nhất là khoảng 10 lần, ít nhất là khoảng 12,5 lần, ít nhất là khoảng 15 lần, ít nhất là khoảng 17,5 lần, ít nhất là khoảng 20 lần, ít nhất là khoảng 22,5 lần, ít nhất là khoảng 25 lần, ít nhất là khoảng 27,5 lần, ít nhất là khoảng 30 lần, ít nhất là khoảng 50 lần, hoặc ít nhất là khoảng 100 lần so với kháng thể đối chứng (*ví dụ*, kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm tăng các mức Progranulin cao hơn khoảng 1,1 lần so với kháng thể đối chứng (*ví dụ* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm tăng các mức Progranulin cao hơn khoảng 1,3 lần so với kháng thể đối chứng (*ví dụ* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm tăng nồng độ hữu hiệu của Progranulin. Nồng độ hữu hiệu của Progranulin đề cập đến nồng độ của Progranulin trong huyết tương hoặc dịch não tủy. Theo một số phương án, sự tăng nồng độ

hữu hiệu của Progranulin là sự tăng nhiều hơn 1,5 lần. Theo một số phương án, nồng độ hữu hiệu của Progranulin được gia tăng trong 7-28 ngày.

Tác dụng làm giảm tương tác giữa Sortilin và đối tác liên kết

Trong một số phương án, kháng thể kháng Sortilin ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin theo sáng chế và một hoặc nhiều protein được chọn từ Progranulin, tiền neurotrophin, neurotrophin, tiền neurotrophin-3, neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, neurotrophin-4/5, tiền yếu tố tăng trưởng thần kinh (tiền NGF), yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF), tiền yếu tố dinh dưỡng thần kinh thu được từ não (tiền BDNF), yếu tố dinh dưỡng thần kinh thu được từ não (BDNF), neurotensin, p75, tiền peptit Sortilin (Sort-pro), protein tiền thân của amyloid (APP), peptit A beta, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), apolipoprotein E (APOE), PCSK9, và protein kết hợp thụ thể (RAP), và/hoặc các biến thể tự nhiên. Trong một phương án cụ thể, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin theo sáng chế và Progranulin.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin có thể ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin theo sáng chế và neurotrophin theo sáng chế, như tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, pro-NGF, pro-BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, và BDNF. Theo các phương án khác, kháng thể kháng Sortilin có thể ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin theo sáng chế và neurotensin. Theo các phương án khác, kháng thể kháng Sortilin ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin theo sáng chế và p75. Theo các phương án khác, kháng thể kháng Sortilin có thể ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin theo sáng chế và Sort-pro. Theo các phương án khác, kháng thể kháng Sortilin có thể ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin theo sáng chế và APP. Theo các phương án khác, kháng thể kháng Sortilin có thể ức chế sự sản sinh peptit A beta. Theo các phương án khác, kháng thể kháng Sortilin có thể ức chế sự vận chuyển và sự tiết PCSK9. Theo các phương án khác, kháng thể kháng Sortilin có thể ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin theo sáng chế và LpL. Theo các phương án khác, kháng thể kháng Sortilin có thể ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin theo sáng chế và APOA5. Theo các phương án khác, kháng thể kháng Sortilin có thể ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin theo sáng chế và APOE. Theo các phương án khác, kháng thể kháng Sortilin có thể ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein

Sortilin theo sáng chế và RAP.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế liên kết với protein Sortilin theo sáng chế được biểu hiện trên bề mặt tế bào và các kháng thể không gắn dược chất và nguyên liệu hoạt động phóng xạ này ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin và một hoặc nhiều phối tử Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà liên kết với protein Sortilin theo sáng chế ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin và một hoặc nhiều phối tử Sortilin bằng cách làm giảm các mức hữu hiệu của Sortilin mà sẵn có để tương tác với các protein này trên bề mặt tế bào hoặc bên trong tế bào. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà liên kết với protein Sortilin theo sáng chế ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa protein Sortilin và một hoặc nhiều phối tử Sortilin bằng cách gây ra sự thoái biến của Sortilin.

A. Làm giảm tương tác giữa Sortilin và Progranulin

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm tăng các mức Progranulin và/hoặc làm giảm các mức Sortilin tế bào trong khi phong bế (*ví dụ,* ức chế) sự tương tác (*ví dụ*, liên kết) giữa Sortilin và Progranulin. Theo đó, trong một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế phong bế sự tương tác (*ví dụ*, liên kết) giữa Sortilin và Progranulin. Như được sử dụng ở đây, kháng thể kháng Sortilin phong bế sự tương tác (*ví dụ*, liên kết) giữa Sortilin và Progranulin nếu nó làm giảm sự liên kết của Progranulin với Sortilin so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60) ở các nồng độ kháng thể bão hòa (*ví dụ*, 0,6 nM, 0,63 nM, 1,25 nM, 50 nM hoặc 150 nM) trong thử nghiệm *in vitro* bất kỳ hoặc thử nghiệm nuôi cấy dựa trên tế bào được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này.

Kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể làm giảm khả năng liên kết của Progranulin với Sortilin với nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) (*ví dụ,* khi được đo *in vitro*) trong khoảng picomol. Trong một số phương án, EC_{50} của kháng thể này là nhỏ hơn khoảng 2,2 nM. Trong một số phương án, EC_{50} của kháng thể này là nhỏ hơn khoảng 1,22 nM. Trong một số phương án, EC_{50} của kháng thể này là nhỏ hơn khoảng 751 pM. Trong một số phương án, EC_{50} của kháng thể này là khoảng 325 pM đến khoảng 751nM. Trong một số phương án, EC_{50} của kháng thể này là khoảng 405 pM đến khoảng 751 nM. Trong một số phương án, EC_{50} của kháng thể này là khoảng 588 pM đến khoảng 751 nM. Trong một

số phương án, EC_{50} của kháng thể này là nhỏ hơn khoảng 2,2 nM, 2,1 nM, 2,0 nM, 1,9 nM, 1,8 nM, 1,7 nM, 1,6 nM, 1,5 nM, 1,4 nM, 1,3 nM, 1,2 nM, 1,1 nM, 1.0 nM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 600 pM, 500 pM, 400 pM, 300 pM, 200 pM, 100 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 1pM, hoặc 0,5 pM.

Theo một số phương án, EC_{50} của kháng thể để làm giảm khả năng liên kết của Progranulin với Sortilin là nhỏ hơn khoảng hoặc bằng khoảng 2,2 nM, 2,1 nM, 2,0 nM, 1,9 nM, 1,8 nM, 1,7 nM, 1,6 nM, 1,5 nM, 1,4 nM, 1,3 nM, 1.2 nM, 1.1 nM, 1.0 nM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 600 pM, 500 pM, 475 pM, 450 pM, 425 pM, 400 pM, 375 pM, 350pM, 325 pM, 300 pM, 275 pM, 250 pM, 225 pM, 200 pM, 175 pM, 150 pM, 125 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM, 10 pM, 9 pM, 8 pM, 7 pM, 6 pM, 5 pM, 4 pM, 3 pM, 2 pM, 1 pM, hoặc 0,5 pM.

Theo một số phương án, EC_{50} của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế là khoảng 1,22 nM. Theo một số phương án, EC_{50} của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế là khoảng 588 pM. Theo một số phương án, EC_{50} của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế là khoảng 405 pM. Theo một số phương án, EC_{50} của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế là khoảng 325 pM.

Nhiều phương pháp khác nhau để đo các giá trị EC_{50} của kháng thể là đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm, ví dụ, bằng phương pháp đo tế bào theo dòng (*Xem ví dụ,* **Ví dụ 3**). Theo một số phương án, EC_{50} để làm giảm khả năng liên kết của Progranulin với Sortlin được đo *in vitro* bằng cách sử dụng tế bào biểu hiện Sortilin người. Theo một số phương án, EC_{50} được đo ở nhiệt độ khoảng 4°C. Theo một số phương án, EC_{50} được đo ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, EC_{50} được đo ở nhiệt độ khoảng 35°C. Theo một số phương án, EC_{50} được đo ở nhiệt độ khoảng 37°C. Theo một số phương án, EC_{50} để làm giảm khả năng liên kết của Progranulin với Sortlin được xác định bằng cách sử dụng kháng thể đơn giá (*ví dụ,* Fab) hoặc kháng thể có độ dài đầy đủ ở dạng đơn giá. Theo một số phương án, EC_{50} được xác định bằng cách sử dụng kháng thể chứa vùng hằng định thể hiện khả năng liên kết thụ thể Fc tăng. Theo một số phương án, EC_{50} để làm giảm khả năng liên kết Progranulin với Sortlin được xác định bằng cách sử dụng kháng thể chứa vùng hằng định thể hiện khả năng liên kết thụ thể Fc giảm.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có hiệu lực cao hơn trong việc làm giảm khả năng liên kết Progranulin với Sortlin so với kháng thể đối chứng (*ví dụ*, kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ

tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm khả năng liên kết của Progranulin với Sortilin với EC_{50} thấp hơn (*ví dụ,* như được đo *in vitro*) so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm khả năng liên kết của Progranulin với Sortilin với EC_{50} thấp hơn ít nhất là khoảng 5%, ít nhất là khoảng 10%, ít nhất là khoảng 15%, ít nhất là khoảng 20%, ít nhất là khoảng 25%, ít nhất là khoảng 30%, ít nhất là khoảng 35%, ít nhất là khoảng 40%, ít nhất là khoảng 45%, ít nhất là khoảng 50%, ít nhất là khoảng 55%, ít nhất là khoảng 60%, ít nhất là khoảng 65%, ít nhất là khoảng 70%, ít nhất là khoảng 75%, ít nhất là khoảng 80%, ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, hoặc ít nhất là khoảng 99% so với EC_{50} của kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế làm giảm khả năng liên kết của Progranulin với Sortilin với EC_{50} thấp hơn ít nhất là khoảng 1 lần, ít nhất là khoảng 1,1 lần, ít nhất là khoảng 1,5 lần, ít nhất là khoảng 2 lần, ít nhất là khoảng 3 lần, ít nhất là khoảng 4 lần, ít nhất là khoảng 5 lần, ít nhất là khoảng 6 lần, ít nhất là khoảng 7 lần, ít nhất là khoảng 8 lần, ít nhất là khoảng 9 lần, ít nhất là khoảng 10 lần, ít nhất là khoảng 12,5 lần, ít nhất là khoảng 15 lần, ít nhất là khoảng 17,5 lần, ít nhất là khoảng 20 lần, ít nhất là khoảng 22,5 lần, ít nhất là khoảng 25 lần, ít nhất là khoảng 27,5 lần, ít nhất là khoảng 30 lần, ít nhất là khoảng 50 lần, hoặc ít nhất là khoảng 100 lần so với EC_{50} của kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có EC_{50} thấp hơn ít nhất là 1,3 lần so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có EC_{50} thấp hơn ít nhất là 1,8 lần so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có EC_{50} thấp hơn ít nhất là 1,9 lần so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có EC_{50} thấp hơn ít nhất là 2,3 lần so với kháng thể đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin có vùng biến

đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60).

Các thử nghiệm *in vitro* dựa trên tế bào bất kỳ hoặc mô hình *in vivo* thích hợp được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng để đo tác dụng ức chế hoặc làm giảm sự tương tác (*ví dụ*, liên kết) giữa Sortilin và một hoặc nhiều phối tử Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế ức chế hoặc làm giảm sự tương tác (*ví dụ*, liên kết) giữa Sortilin và một hoặc nhiều phối tử Sortilin bằng cách làm giảm sự biểu hiện Sortilin (*ví dụ,* bằng cách làm giảm mức Sortilin bề mặt tế bào). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế ức chế hoặc làm giảm sự tương tác (*ví dụ*, liên kết) giữa Sortilin và một hoặc nhiều phối tử Sortilin ít nhất là 21%, ít nhất là 22%, ít nhất là 23%, ít nhất là 24%, ít nhất là 25%, ít nhất là 26%, ít nhất là 27%, ít nhất là 28%, ít nhất là 29%, ít nhất là 30%, ít nhất là 31%, ít nhất là 32%, ít nhất là 33%, ít nhất là 34%, ít nhất là 35%, ít nhất là 36%, ít nhất là 37%, ít nhất là 38%, ít nhất là 39%, ít nhất là 40%, ít nhất là 41%, ít nhất là 42%, ít nhất là 43%, ít nhất là 44%, ít nhất là 45%, ít nhất là 46%, ít nhất là 47%, ít nhất là 48%, ít nhất là 49%, ít nhất là 50%, ít nhất là 51%, ít nhất là 52%, ít nhất là 53%, ít nhất là 54%, ít nhất là 55%, ít nhất là 56%, ít nhất là 57%, ít nhất là 58%, ít nhất là 59%, ít nhất là 60%, ít nhất là 61%, ít nhất là 62%, ít nhất là 63%, ít nhất là 64%, ít nhất là 65%, ít nhất là 66%, ít nhất là 67%, ít nhất là 68%, ít nhất là 69%, ít nhất là 70%, ít nhất là 71%, ít nhất là 72%, ít nhất là 73%, ít nhất là 74%, ít nhất là 75%, ít nhất là 76%, ít nhất là 77%, ít nhất là 78%, ít nhất là 79%, ít nhất là 80%, ít nhất là 81%, ít nhất là 82%, ít nhất là 83%, ít nhất là 84%, ít nhất là 85%, ít nhất là 86%, ít nhất là 87%, ít nhất là 88%, ít nhất là 89%, ít nhất là 90%, ít nhất là 91%, ít nhất là 92%, ít nhất là 93%, ít nhất là 94%, ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc nhiều hơn ở các nồng độ kháng thể bão hòa sử dụng thử nghiệm *in vitro* bất kỳ hoặc thử nghiệm nuôi cấy dựa trên tế bào được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế phong bế khả năng liên kết của Progranulin với Sortilin nhiều hơn khoảng 90% ở 50 nM IgG hoặc nhiều hơn khoảng 96% ở 150 nM IgG, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế phong bế khả năng liên kết của Progranulin với Sortilin khoảng 90,74% ở 50 nM IgG, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế phong bế khả năng liên kết của Progranulin với Sortilin khoảng 96,5% ở 150 nM IgG, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng. Theo một số phương án, kháng thể kháng

Sortilin theo sáng chế phong bế khả năng liên kết của Progranulin với Sortilin khoảng 96,9% ở 150 nM IgG, như được đo bằng phương pháp đo tế bào theo dòng.

Làm giảm sự biểu hiện chất trung gian tiền viêm

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể làm giảm sự biểu hiện của chất trung gian tiền viêm sau khi liên kết với protein Sortilin được biểu hiện trong tế bào.

Như được sử dụng ở đây, chất trung gian tiền viêm là các protein tham gia trực tiếp hoặc gián tiếp (*ví dụ*, bằng con đường truyền tín hiệu tiền viêm) vào cơ chế gây ra, hoạt hóa, tăng cường hoặc theo cách khác làm giảm đáp ứng viêm. Phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để xác định và phân tích chất trung gian tiền viêm có thể được sử dụng.

Ví dụ về chất trung gian tiền viêm bao gồm, không giới hạn ở, xytokin, như interferon typ I và II, IL-6, IL12p70, IL12p40, IL-1β, TNF-α, IL-8, CRP, thành viên họ IL-20, IL-33, LIF, OSM, CNTF, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, và CRP. Ví dụ khác về chất trung gian tiền viêm bao gồm, không giới hạn ở, chemokin, như CXCL1, CCL2, CCL3, CCL4, và CCL5.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể làm giảm sự biểu hiện chức năng và/hoặc sự tiết chất trung gian tiền viêm, IL-6, IL12p70, IL12p40, IL-1β, TNF-α, CXCL1, CCL2, CCL3, CCL4, và CCL5. Trong một số phương án, sự biểu hiện giảm của chất trung gian tiền viêm xảy ra ở đại thực bào, tế bào tua, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, tế bào T, và/hoặc tế bào thần kinh đệm. Sự biểu hiện giảm có thể bao gồm, không giới hạn ở, sự giảm biểu hiện gen, sự giảm biểu hiện phiên mã, hoặc sự giảm biểu hiện protein. Phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để xác định sự biểu hiện gen, sản phẩm phiên mã (*ví dụ*, mARN), và/hoặc sự biểu hiện protein có thể được sử dụng. Ví dụ, phân tích thấm tách Northern có thể được sử dụng để xác định các mức biểu hiện gen của chất trung gian tiền viêm, RT-PCR có thể được sử dụng để xác định mức phiên mã chất trung gian tiền viêm, và phân tích thấm tách Western có thể được sử dụng để xác định các mức protein trung gian tiền viêm.

Như được sử dụng ở đây, chất trung gian tiền viêm có thể có sự biểu hiện giảm nếu sự biểu hiện của nó trong một hoặc nhiều tế bào của cá thể được điều trị bằng chất Sortilin, như kháng thể chủ vận kháng Sortilin theo sáng chế là nhiều hơn sự biểu hiện của cùng chất trung gian tiền viêm được biểu hiện trong một hoặc nhiều tế bào của cá thể tương ứng

mà không được điều trị bằng kháng thể chủ vận kháng Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể làm giảm sự biểu hiện chất trung gian tiền viêm trong một hoặc nhiều tế bào của cá thể ít nhất là 10%, ít nhất là 15%, ít nhất là 20%, ít nhất là 25%, ít nhất là 30%, ít nhất là 35%, ít nhất là 40%, ít nhất là 45%, ít nhất là 50%, ít nhất là 55%, ít nhất là 60%, ít nhất là 65%, ít nhất là 70%, ít nhất là 75%, ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 100%, ít nhất là 110%, ít nhất là 115%, ít nhất là 120%, ít nhất là 125%, ít nhất là 130%, ít nhất là 135%, ít nhất là 140%, ít nhất là 145%, ít nhất là 150%, ít nhất là 160%, ít nhất là 170%, ít nhất là 180%, ít nhất là 190%, hoặc ít nhất là 200% ví dụ, so với sự biểu hiện chất trung gian tiền viêm trong một hoặc nhiều tế bào của cá thể tương ứng mà không được điều trị bằng kháng thể kháng Sortilin. Theo các phương án khác, kháng thể kháng Sortilin có thể làm giảm sự biểu hiện chất trung gian tiền viêm trong một hoặc nhiều tế bào của cá thể ít nhất là 1,5 lần, ít nhất là 1,6 lần, ít nhất là 1,7 lần, ít nhất là 1,8 lần, ít nhất là 1,9 lần, ít nhất là 2,0 lần, ít nhất là 2,1 lần, ít nhất là 2,15 lần, ít nhất là 2,2 lần, ít nhất là 2,25 lần, ít nhất là 2.3 lần, ít nhất là 2,35 lần, ít nhất là 2,4 lần, ít nhất là 2,45 lần, ít nhất là 2,5 lần, ít nhất là 2,55 lần, ít nhất là 3,0 lần, ít nhất là 3,5 lần, ít nhất là 4,0 lần, ít nhất là 4,5 lần, ít nhất là 5,0 lần, ít nhất là 5,5 lần, ít nhất là 6,0 lần, ít nhất là 6,5 lần, ít nhất là 7,0 lần, ít nhất là 7,5 lần, ít nhất là 8,0 lần, ít nhất là 8,5 lần, ít nhất là 9,0 lần, ít nhất là 9,5 lần, hoặc ít nhất là 10 lần, ví dụ, so với sự biểu hiện chất trung gian tiền viêm trong một hoặc nhiều tế bào của cá thể tương ứng mà không được điều trị bằng kháng thể kháng Sortilin,

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây có thể kết hợp dấu hiệu bất kỳ trong số các dấu hiệu, đơn lẻ hoặc kết hợp, như được mô tả trong Phần 1-7 dưới đây:

(1) Ái lực liên kết của kháng thể kháng Sortilin

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, kháng thể này có hằng số phân ly (Kd) < 1 μM, < 100 nM, < 10 nM, < 1 nM, < 0,1 nM, < 0,01 nM, hoặc < 0,001 nM (*ví dụ*, 10^{-8} M hoặc nhỏ hơn, *ví dụ*, từ 10^{-8} M đến 10^{-13} M, *ví dụ*, từ 10^{-9} M đến 10^{-13} M).

Kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể có ái lực nanomol hoặc thậm chí ái lực picomol đối với kháng nguyên đích (*ví dụ,* Sortilin người hoặc Sortilin động vật có vú). Trong một số phương án, ái lực liên kết của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế đối với

kháng nguyên đích (*ví dụ,* Sortilin người hoặc Sortilin động vật có vú) được đo bằng hằng số phân ly, K_D. Các hằng số phân ly có thể được xác định bằng kỹ thuật phân tích bất kỳ, bao gồm kỹ thuật hóa sinh hoặc sinh lý bất kỳ như phương pháp phân loại tế bào được hoạt hóa huỳnh quang (fluorescent activated cell sorting:FACS), đo tế bào theo dòng, thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA), cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR), phương pháp đo giao thoa lớp sinh học (*xem, ví dụ,* Octet System bởi ForteBio), phương pháp phát hiện ở quy mô trung gian (*xe*m, *ví dụ*, MSD-SET), phương pháp đo nhiệt lượng chuẩn độ đẳng nhiệt (isothermal titration calorimetry: ITC), phương pháp đo nhiệt quét vi sai (DSC), máy quang phổ lưỡng sắc tròn (CD), phân tích dòng bị dừng, và phân tích nóng chảy protein huỳnh quang hoặc có màu; hoặc thử nghiệm liên kết tế bào. Theo một số phương án, K_D đối với Sortilin được xác định là ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) có thể được đo ở 4°C hoặc nhiệt độ phòng bằng cách sử dụng, ví dụ, FACS hoặc thử nghiệm đo giao thoa lớp sinh học.

Theo một số phương án, K_D đối với Sortilin được xác định là ở nhiệt độ khoảng 4°C. Theo một số phương án, K_D được xác định bằng cách sử dụng kháng thể đơn giá (*ví dụ,* Fab) hoặc kháng thể có độ dài đầy đủ ở dạng đơn giá. Theo một số phương án, K_D được xác định bằng cách sử dụng kháng thể hai giá và và protein Sortilin tái tổ hợp monome.

Trong một số phương án, K_D của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế đối với Sortilin người, Sortilin động vật có vú, hoặc cả hai, được đo bằng cách sử dụng FACS như được mô tả ở đây (*xem, ví dụ,* **Ví dụ 1 và 4**). Trong một số phương án, K_D của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế đối với Sortilin người, Sortilin động vật có vú, hoặc cả hai, được đo bằng cách sử dụng phương pháp đo giao thoa lớp sinh học như được mô tả ở đây (*xem, ví dụ,* **Ví dụ 4**).

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin có hằng số phân ly (K_D) đối với Sortilin người thấp hơn đến 2,5 lần so với kháng thể kháng Sortilin chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự của SEQ ID NO: 56 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự của SEQ ID NO: 79, trong đó K_D được xác định bằng FACS (*xem, ví dụ,* **Ví dụ 1**). Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin có hằng số phân ly (K_D) đối với Sortilin người nằm trong khoảng từ 1,10E-8 M đến khoảng 4,68E-10 M trong đó K_D được xác định bằng FACS (*xem, ví dụ,* **Ví dụ 1**), hoặc khoảng 270 đến khoảng 2910 pM, trong đó K_D được xác định bằng phương pháp giao thoa lớp sinh học (*xem, ví dụ,* **Ví dụ 4**).

Trong một số phương án, K_D của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế đối với Sortilin người, Sortilin động vật có vú, hoặc cả hai, có thể nhỏ hơn 100nM, nhỏ hơn 90 nM, nhỏ hơn 80 nM, nhỏ hơn 70 nM, nhỏ hơn 60 nM, nhỏ hơn 50 nM, nhỏ hơn 40 nM, nhỏ hơn 30 nM, nhỏ hơn 20 nM, nhỏ hơn 10 nM, nhỏ hơn 9 nM, nhỏ hơn 8 nM, nhỏ hơn 7 nM, nhỏ hơn 6 nM, nhỏ hơn 5 nM, nhỏ hơn 4 nM, nhỏ hơn 3 nM, nhỏ hơn 2 nM, nhỏ hơn 1 nM, nhỏ hơn 0.5 nM, nhỏ hơn 0,1 nM, nhỏ hơn 0,09 nM, nhỏ hơn 0,08 nM, nhỏ hơn 0,07 nM, nhỏ hơn 0,06 nM, nhỏ hơn 0,05 nM, nhỏ hơn 0,04 nM, nhỏ hơn 0,03 nM, nhỏ hơn 0,02 nM, nhỏ hơn 0,01 nM, nhỏ hơn 0,009 nM, nhỏ hơn 0,008 nM, nhỏ hơn 0,007 nM, nhỏ hơn 0,006 nM, nhỏ hơn 0,005 nM, nhỏ hơn 0,004 nM, nhỏ hơn 0,003 nM, nhỏ hơn 0,002 nM, nhỏ hơn 0,001 nM, hoặc nhỏ hơn 0,001 nM.

Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng Sortilin đối với Sortilin người, Sortilin động vật có vú, hoặc cả hai, có thể nhỏ hơn 10 nM, nhỏ hơn 9,5 nM, nhỏ hơn 9 nM, nhỏ hơn 8,5 nM, nhỏ hơn 8 nM, nhỏ hơn 7,5 nM, nhỏ hơn 7 nM, nhỏ hơn 6,9 nM, nhỏ hơn 6,8 nM, nhỏ hơn 6,7 nM, nhỏ hơn 6,6 nM, nhỏ hơn 6,5 nM, nhỏ hơn 6,4 nM, nhỏ hơn 6,3 nM, nhỏ hơn 6,2 nM, nhỏ hơn 6,1 nM, nhỏ hơn 6 nM, nhỏ hơn 5,5 nM, nhỏ hơn 5 nM, nhỏ hơn 4,5 nM, nhỏ hơn 4 nM, nhỏ hơn 3,5 nM, nhỏ hơn 3 nM, nhỏ hơn 2,5 nM, nhỏ hơn 2 nM, nhỏ hơn 1,5 nM, nhỏ hơn 1 nM, nhỏ hơn 0,95 nM, nhỏ hơn 0,9 nM, nhỏ hơn 0,89 nM, nhỏ hơn 0,88 nM, nhỏ hơn 0,87 nM, nhỏ hơn 0,86 nM, nhỏ hơn 0,85 nM, nhỏ hơn 0,84 nM, nhỏ hơn 0,83 nM, nhỏ hơn 0,82 nM, nhỏ hơn 0,81 nM, nhỏ hơn 0,8 nM, nhỏ hơn 0,75 nM, nhỏ hơn 0,7 nM, nhỏ hơn 0,65 nM, nhỏ hơn 0,64 nM, nhỏ hơn 0,63 nM, nhỏ hơn 0,62 nM, nhỏ hơn 0,61 nM, nhỏ hơn 0,6 nM, nhỏ hơn 0,55 nM, nhỏ hơn 0,5 nM, nhỏ hơn 0,45 nM, nhỏ hơn 0,4 nM, nhỏ hơn 0,35 nM, nhỏ hơn 0,3 nM, nhỏ hơn 0,29 nM, nhỏ hơn 0,28 nM, nhỏ hơn 0,27 nM, nhỏ hơn 0,26 nM, nhỏ hơn 0,25 nM, nhỏ hơn 0,24 nM, nhỏ hơn 0,23 nM, nhỏ hơn 0,22 nM, nhỏ hơn 0,21 nM, nhỏ hơn 0,2 nM, nhỏ hơn 0,15 nM, nhỏ hơn 0,1 nM, nhỏ hơn 0,09 nM, nhỏ hơn 0,08 nM, nhỏ hơn 0,07 nM, nhỏ hơn 0,06 nM, nhỏ hơn 0,05 nM, nhỏ hơn 0,04 nM, nhỏ hơn 0,03 nM, nhỏ hơn 0.02 nM, nhỏ hơn 0.01 nM, nhỏ hơn 0,009 nM, nhỏ hơn 0,008 nM, nhỏ hơn 0,007 nM, nhỏ hơn 0,006 nM, nhỏ hơn 0,005 nM, nhỏ hơn 0,004 nM, nhỏ hơn 0,003 nM, nhỏ hơn 0,002 nM, hoặc nhỏ hơn 0,001 nM.

Trong một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể đối với Sortilin là từ khoảng 0,560 nM đến khoảng 1,63 nM, ví dụ khi K_D được xác định bằng FACS. Trong một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể đối với Sortilin là từ khoảng 0,270 nM đến khoảng 2,910 nM, ví dụ khi K_D được xác định bằng phương pháp đo giao thoa lớp

sinh học. Theo một số phương án, kháng thể này có hằng số phân ly (K_D) đối với Sortilin người, Sortilin chuột nhắt, hoặc cả hai, nằm trong khoảng từ 0,36 nM đến khoảng 0,43 nM, hoặc nhỏ hơn 1,02 nM. Theo một số phương án, hằng số phân ly là nhỏ hơn 1,02 nM. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có hằng số phân ly đối với Sortilin người là ,560 nM hoặc nhỏ hơn.

Trong một phương án cụ thể, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có hằng số phân ly đối với Sortilin người là khoảng ,560 nM. Trong một phương án cụ thể, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có hằng số phân ly đối với Sortilin người là khoảng ,423 nM. Trong một phương án cụ thể, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có hằng số phân ly đối với Sortilin người là khoảng ,365 nM. Trong một phương án cụ thể, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có hằng số phân ly đối với Sortilin người là khoảng ,344 nM. Trong một phương án cụ thể, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có hằng số phân ly đối với Sortilin người là khoảng ,298 nM. Trong một phương án cụ thể, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có hằng số phân ly đối với Sortilin người là khoảng ,270 nM. Trong một phương án cụ thể khác, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có hằng số phân ly đối với Sortilin người là khoảng ,260 nM.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có hằng số phân ly (K_D) đối với Sortilin thấp hơn so với kháng thể kháng Sortilin đối chứng (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin đối chứng chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có K_D đối với đích (*ví dụ,* Sortilin người) thấp hơn ít nhất là khoảng 5%, ít nhất là khoảng 10%, ít nhất là khoảng 15%, ít nhất là khoảng 20%, ít nhất là khoảng 25%, ít nhất là khoảng 30%, ít nhất là khoảng 35%, ít nhất là khoảng 40%, ít nhất là khoảng 45%, ít nhất là khoảng 50%, ít nhất là khoảng 55%, ít nhất là khoảng 60%, ít nhất là khoảng 65%, ít nhất là khoảng 70%, ít nhất là khoảng 75%, ít nhất là khoảng 80%, ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, hoặc ít nhất là khoảng 99% so với K_D của kháng thể kháng Sortilin đối chứng đối với đích (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin đối chứng chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có K_D đối với đích (*ví dụ,* Sortilin người) thấp hơn ít nhất là khoảng 1 lần, ít nhất là khoảng 1,1 lần, ít nhất là khoảng 1,5 lần, ít nhất là khoảng 2 lần, ít nhất là khoảng 3 lần, ít nhất là khoảng 4 lần, ít nhất là khoảng 5 lần, ít nhất là khoảng 6 lần, ít nhất là khoảng 7 lần, ít nhất là khoảng 8 lần, ít nhất là khoảng 9 lần, ít nhất

là khoảng 10 lần, ít nhất là khoảng 12,5 lần, ít nhất là khoảng 15 lần, ít nhất là khoảng 17,5 lần, ít nhất là khoảng 20 lần, ít nhất là khoảng 22,5 lần, ít nhất là khoảng 25 lần, ít nhất là khoảng 27.5 lần, ít nhất là khoảng 30 lần, ít nhất là khoảng 50 lần, ít nhất là khoảng 100 lần, ít nhất là khoảng 200 lần, ít nhất là khoảng 300 lần, ít nhất là khoảng 400 lần, ít nhất là khoảng 500 lần, ít nhất là khoảng 600 lần, ít nhất là khoảng 700 lần, ít nhất là khoảng 800 lần, ít nhất là khoảng 900 lần, hoặc ít nhất là khoảng 1000 lần so với K_D của kháng thể kháng Sortilin đối chứng đối với đích này (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin đối chứng chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60.

Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có K_D đối với Sortilin người thấp hơn ít nhất là 100 lần so với kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có K_D đối với Sortilin người thấp hơn ít nhất là 50 lần so với kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có K_D đối với Sortilin người thấp hơn ít nhất là 10 lần so với kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có K_D đối với Sortilin người thấp hơn ít nhất là 5 lần so với kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có K_D đối với Sortilin người thấp hơn ít nhất là 2 lần so với kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60.

Theo một phương án cụ thể, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có K_D đối với Sortilin người thấp hơn khoảng 2,79 lần so với kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60. Theo một phương án cụ thể khác, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có K_D đối với Sortilin người thấp hơn khoảng 2,05 lần so với kháng thể kháng Sortilin có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ tương ứng với S-60.

(2) Các đoạn kháng thể

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, kháng thể này là đoạn kháng thể. Các đoạn kháng thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các đoạn Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv, và scFv, và các đoạn khác được mô tả dưới đây. Để tìm hiểu về các đoạn kháng thể nhất định, xem tài liệu: Hudson và đồng tác giả *Nat. Med.*

9:129-134 (2003). Để tìm hiểu về các đoạn scFv, *xem, ví dụ,* WO 93/16185; và Patent Mỹ số 5571894 và 5587458. Để thảo luận về các đoạn Fab và $F(ab')_2$ chứa các gốc epitop liên kết thụ thể cứu và có thời gian bán thải *in vivo* tăng, xem Patent Mỹ số 5,869,046.

Các kháng thể đôi là các đoạn kháng thể có hai vị trí liên kết kháng nguyên mà có thể là hai giá hoặc đặc hiệu kép. *Xem*, ví dụ, EP404097; WO 1993/01161; Hudson và đồng tác giả *Nat. Med.* 9:129-134 (2003). Các kháng thể ba và các kháng thể bốn cũng được mô tả trong Hudson và đồng tác giả *Nat. Med.* 9:129-134 (2003). Các kháng thể miền đơn là các đoạn kháng thể chứa toàn bộ hoặc một phần của miền biến đổi chuỗi nặng hoặc toàn bộ hoặc một phần của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể. Trong một số phương án, kháng thể miền đơn là kháng thể miền đơn người (*xem, ví dụ, Patent Mỹ số* 6248516).

Các đoạn kháng thể có thể được tạo ra bằng nhiều kỹ thuật khác nhau, bao gồm nhưng không giới hạn ở kỹ thuật cắt bằng cách phân giải protein một kháng thể nguyên vẹn cũng như sản sinh bằng tế bào chủ tái tổ hợp (*ví dụ, E. coli* hoặc thể thực khuẩn), như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, đoạn kháng thể này được sử dụng kết hợp với kháng thể Sortilin thứ hai và/hoặc với một hoặc nhiều kháng thể mà liên kết đặc hiệu với protein gây bệnh được chọn từ: amyloid beta hoặc các đoạn của nó, Tau, IAPP, alpha-synuclein, TDP-43, protein FUS, protein prion, PrPSc, huntingtin, calcitonin, superoxit dismutaza, ataxin, thể Lewy, yếu tố natri lợi niệu nhĩ, polypeptit amyloid tiểu đảo, insulin, apolipoprotein AI, amyloid huyết thanh A, medin, prolactin, transthyretin, lysozym, beta 2 microglobulin, gelsolin, keratoepithelin, xystatin, chuỗi nhẹ globulin miễn dịch AL, protein S-IBM, sản phẩm dịch mã không phải ATG kết hợp đoạn lặp (RAN), peptit lặp dipeptit (DPR), peptit lặp glyxin-alanin (GA), peptit lặp glyxin-prolin (GP), peptit lặp glyxin-arginin (GR), peptit lặp prolin-alanin (PA), peptit lặp prolin-arginin (PR), và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

(3) Các kháng thể khảm và được làm tương thích với người

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, kháng thể này là kháng thể khảm. Một số kháng thể khảm được mô tả, *ví dụ*, trong Patent Mỹ số 4816567. Trong một ví dụ, kháng thể khảm chứa vùng biến đổi không phải của người (*ví dụ*, vùng biến đổi thu được từ chuột nhắt, chuột cống, chuột hang, thỏ, hoặc động vật linh trưởng không phải người, chẳng hạn như khỉ) và vùng hằng định của người. Theo một ví dụ khác, kháng thể khảm là kháng thể "được chuyển nhóm" mà trong đó nhóm hoặc phân nhóm đã được thay đổi so với nhóm hoặc phân nhóm của kháng thể mẹ. Các kháng thể

khảm bao gồm các đoạn liên kết kháng nguyên của chúng.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, kháng thể này là kháng thể được làm tương thích với người. Thông thường, kháng thể không phải của người được làm tương thích với người để làm giảm khả năng gây miễn dịch đối với người, trong khi giữ lại được tính đặc hiệu và ái lực của kháng thể mẹ không phải của người. Trong một số phương án, kháng thể được làm tương thích với người gần như không gây miễn dịch ở người. Trong một số phương án, kháng thể được làm tương thích với người có ái lực đối với đích gần như giống với kháng thể từ loài khác mà từ đó thu được kháng thể được làm tương thích với người. *Xem, ví dụ*, Patent Mỹ số 5530101, 5693761; 5693762; và 5585089. Trong một số phương án, các axit amin của miền biến đổi kháng thể mà có thể được biến đổi mà không làm giảm ái lực tự nhiên của miền liên kết kháng nguyên trong khi làm giảm khả năng gây miễn dịch của nó được xác định. *Xem, ví dụ*, Patent Mỹ số 5766886 và 5869619. Nhìn chung, kháng thể được làm tương thích với người bao gồm một hoặc nhiều miền biến đổi trong đó các HVR (hoặc các phần của chúng) có nguồn gốc từ kháng thể không phải của người, và các FR (hoặc các phần của chúng) có nguồn gốc từ các trình tự kháng thể người. Kháng thể được làm tương thích với người tùy ý sẽ còn bao gồm ít nhất một phần của vùng hằng định của người. Theo một số phương án, một số gốc FR trong kháng thể được làm tương thích với người được thế bằng các gốc tương ứng từ kháng thể không phải của người (ví dụ, kháng thể mà các gốc HVR thu được từ đó), ví dụ, để phục hồi hoặc cải thiện tính đặc hiệu hoặc ái lực của kháng thể.

Các kháng thể được làm tương thích với người và các phương pháp tạo ra chúng được xem xét, ví dụ, trong tài liệu của Almagro và đồng tác giả *Front. Biosci.* 13:161 9-1633 (2008), và được mô tả thêm, *ví dụ*, trong Patent Mỹ số 5821337, 7527791, 6982321, và 7087409. Vùng khung người mà có thể được sử dụng để làm tương thích với người bao gồm nhưng không giới hạn ở: các vùng khung được lựa chọn bằng cách sử dụng phương pháp "phù hợp nhất" (*xem,* ví dụ, Sims và đồng tác giả *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); các vùng khung thu được từ trình tự liên ứng của các kháng thể người của phân nhóm cụ thể của vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng (*xem, ví dụ*, Carter và đồng tác giả *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4285 (1992); và Presta và đồng tác giả, *J. Immunol*. 151:2623 (1993)); các vùng khung người thành thục (được gây đột biến soma) hoặc vùng khung dòng mầm của người (xem, ví dụ, Almagro và Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); và vùng khung thu được từ việc sàng lọc thư viện FR (*xem, ví dụ*, Baca và đồng

tác giả *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) và Rosok và đồng tác giả *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

(4) Các kháng thể người

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, kháng thể này là kháng thể người. Kháng thể người có thể được sản sinh bằng cách sử dụng nhiều kỹ thuật khác nhau đã biết trong lĩnh vực này. Kháng thể người được mô tả chung trong van Dijk và đồng tác giả *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74 (2001) và Lonberg *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008).

Các kháng thể người có thể được tạo ra bằng cách sử dụng kháng nguyên cho động vật chuyển gen mà đã được biến đổi để sản sinh ra các kháng thể người nguyên vẹn hoặc các kháng thể nguyên vẹn có các vùng biến đổi người đáp ứng với việc gây nhiễm bằng kháng nguyên. Có thể thao tác di truyền các chủng chuột nhắt khiếm khuyết quá trình sản sinh kháng thể chuột nhắt với các đoạn lớn của locut Ig người với dự đoán là chuột nhắt này sẽ sản sinh các kháng thể người khi không có mặt kháng thể chuột nhắt. Các đoạn Ig lớn của người có thể bảo toàn được tính đa dạng gen biến đổi lớn cũng như điều hòa thích hợp quá trình sản sinh và biểu hiện kháng thể. Bằng cách triển khai bộ máy chuột nhắt để đa dạng hóa và chọn lọc kháng thể và sự thiếu dung nạp miễn dịch với protein của người, nguồn kháng thể người đã được tái sản sinh ra ở các chủng chuột này có thể tạo ra các kháng thể người hoàn toàn có ái lực cao kháng lại kháng nguyên cần quan tâm bất kỳ, bao gồm cả các kháng nguyên người. Bằng cách sử dụng công nghệ tế bào lai, mAb người đặc hiệu kháng nguyên có tính đặc hiệu mong muốn có thể được sản sinh và chọn lọc. Các phương pháp được lấy làm ví dụ được mô tả trong Patent Mỹ số 5545807, EP 546073, và EP 546073. Cũng xem, ví dụ, patent Mỹ số 6075181 và 6150584 mô tả công nghệ XENOMOUSE™; Patent Mỹ số 5770429 mô tả công nghệ HUMAB®; Patent Mỹ số 7041870 mô tả công nghệ K-M MOUSE®, và công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2007/0061900, mô tả công nghệ VELOCIMOUSE®. Các vùng biến đổi của người từ các kháng thể nguyên vẹn được tạo ra bởi các động vật này có thể được cải biến thêm, ví dụ, bằng cách kết hợp với vùng hằng định khác của người.

Các kháng thể người cũng có thể được tạo ra bằng các phương pháp dựa trên tế bào lai. Dòng tế bào u tủy của người và dòng tế bào u tủy khác loài của người-chuột dùng cho phương pháp sản sinh các kháng thể đơn dòng của người đã được mô tả. (*Xem, ví dụ*, Kozbor *J. Immunol.* 133:3001 (1984) và Boerner và đồng tác giả *J. Immunol.* 147:86

(1991)). Các kháng thể người được tạo ra bằng công nghệ lai tế bào B của người cũng được mô tả trong Li và đồng tác giả *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1 03:3557-3562 (2006). Các phương pháp khác bao gồm các phương pháp đã được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ số 7189826 (mô tả quy trình sản sinh các kháng thể IgM người đơn dòng từ dòng tế bào lai). Công nghệ tế bào lai ở người (công nghệ Trioma) cũng được mô tả trong Vollmers và đồng tác giả *Histology and Histopathology* 20(3) :927-937 (2005) và Vollmers và đồng tác giả *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 27(3):185-91 (2005). Các kháng thể người cũng có thể được tạo ra bằng cách phân lập các trình tự miền biến đổi dòng Fv được chọn lọc từ các thư viện biểu hiện thể thực khuẩn thu được từ người. Sau đó, các trình tự miền biến đổi như vậy có thể được kết hợp với miền ổn định của người mong muốn. Các kỹ thuật chọn lọc các kháng thể người từ các thư viện kháng thể được mô tả dưới đây.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, kháng thể này là kháng thể người được phân lập bằng các phương pháp *in vitro* và/hoặc sàng lọc các thư viện tổ hợp cho các kháng thể có một hoặc nhiều hoạt tính mong muốn. Các ví dụ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, biểu hiện thể thực khuẩn (CAT, Morphosys, Dyax, Biosite/Medarex, Xoma, Symphogen, Alexion (trước đây là Proliferon), Affimed) biểu hiện ribosom (CAT), các nền tảng dựa trên nấm men (Adimab), và tương tự. Trong một số phương pháp biểu hiện thể thực khuẩn, các nguồn gen VH và VL được tách dòng riêng bằng phản ứng chuỗi polymeraza (polymeraza chain reaction-PCR) và được tái tổ hợp ngẫu nhiên trong các thư viện thể thực khuẩn, mà sau đó có thể được sàng lọc để có được thể thực khuẩn liên kết kháng nguyên như được mô tả trong Winter và đồng tác giả *Ann. Rev. Immunol*. 12: 433-455 (1994). Ví dụ, nhiều phương pháp khác nhau đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo các thư viện biểu hiện thể thực khuẩn và sàng lọc các thư viện này để thu được các kháng thể có các đặc điểm liên kết mong muốn. *Cũng xem* Sidhu và đồng tác giả *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310, 2004; Lee và đồng tác giả *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093, 2004; Fellouse *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004); và Lee và đồng tác giả *J. Immunol. Methods* 284(-2):1 19-132 (2004). Thể thực khuẩn thường biểu hiện các đoạn kháng thể, ở dạng các đoạn Fv chuỗi đơn (scFv) hoặc ở dạng các đoạn Fab. Các thư viện từ các nguồn được gây miễn dịch tạo ra các kháng thể ái lực cao với kháng nguyên mà không đòi hỏi tạo ra các tế bào lai. Theo cách khác, nguồn chưa thử nghiệm có thể được tách dòng (*ví dụ*, từ người) để tạo ra một nguồn kháng thể

duy nhất cho một phạm vi rộng các kháng nguyên tự thân và không tự thân mà không cần gây miễn dịch bất kỳ như được mô tả bởi Griffiths và đồng tác giả *EMBO J.* 12: 725-734 (1993). Cuối cùng, các thư viện nguyên sơ cũng có thể được tạo ra bằng phương pháp tổng hợp bằng cách tách dòng các đoạn gen V chưa được sắp xếp lại từ các tế bào gốc, và sử dụng các đoạn mồi PCR chứa trình tự ngẫu nhiên để mã hóa các vùng HVR3 biến đổi cao và để hoàn thành việc sắp xếp lại *in vitro*, như được mô tả bởi Hoogenboom và Winter, J. Mol. *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388, 1992. Các công bố sáng chế mô tả các thư viện thể thực khuẩn kháng thể người bao gồm, ví dụ: Patent Mỹ số 5750373, và công bố Patent Mỹ số 2007/0292936 và 2009/0002360. Các kháng thể được phân lập từ các thư viện kháng thể người được xem là kháng thể người hoặc các đoạn kháng thể người ở đây.

(5) Vùng hằng định bao gồm các vùng Fc

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, kháng thể này chứa Fc. Theo một số phương án, Fc này là isotyp IgG1, IgG2, IgG3, và/hoặc IgG4 người. Theo một số phương án, kháng thể này thuộc lớp IgG, lớp IgM class, hoặc lớp IgA.

Trong một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, kháng thể này có isotyp IgG2. Theo một số phương án, kháng thể này chứa vùng hằng định IgG2 người. Theo một số phương án, vùng hằng định IgG2 người bao gồm vùng Fc. Theo một số phương án, kháng thể này gây ra một hoặc nhiều hoạt tính Sortilin hoặc độc lập với sự liên kết với thụ thể Fc. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với thụ thể Fc ức chế. Trong một số phương án, thụ thể Fc ức chế là thụ thể gamma Fc ức chế IIB (FcγIIB).

Trong một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, kháng thể này có isotyp IgG1. Theo một số phương án, kháng thể này chứa vùng hằng định IgG1 chuột. Theo một số phương án, kháng thể này chứa vùng hằng định IgG1 người. Theo một số phương án, vùng hằng định IgG1 người bao gồm vùng Fc. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với thụ thể Fc ức chế. Trong một số phương án, thụ thể Fc ức chế là thụ thể gamma Fc ức chế IIB (FcγIIB).

Trong một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, kháng thể này có isotyp IgG4. Theo một số phương án, kháng thể này chứa vùng hằng định IgG4 người. Theo một số phương án, vùng hằng định IgG4 người bao gồm vùng Fc. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với thụ thể Fc ức chế. Trong một số phương án, thụ thể Fc ức chế là thụ thể gamma Fc ức chế IIB (FcγIIB).

Trong một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, kháng thể này có isotyp IgG2/4 lai. Theo một số phương án, kháng thể này bao gồm trình tự axit amin chứa axit amin từ 118 đến 260 theo cách đánh số EU của IgG2 người và axit amin 261-447 theo cách đánh số EU của IgG4 người (WO 1997/11971; WO 2007/106585).

Theo một số phương án, vùng Fc này làm tăng sự tạo cụm mà không cần hoạt hóa bổ thể so với kháng thể tương ứng chứa vùng Fc không chứa các đột biến thế axit amin. Theo một số phương án, kháng thể này gây ra một hoặc nhiều hoạt tính của đích đã được liên kết đặc hiệu bởi kháng thể này. Theo một số phương án, kháng thể này liên kết với Sortilin.

Cũng có thể mong muốn biến đổi kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế để biến đổi chức năng tác động và/hoặc làm tăng thời gian bán thải trong huyết thanh của kháng thể này. Ví dụ, vị trí liên kết thụ thể Fc trên vùng hằng định có thể được biến đổi hoặc gây đột biến để loại bỏ hoặc làm giảm ái lực liên kết với một số thụ thể Fc, như FcγRI, FcγRII, và/hoặc FcγRIII để làm giảm tác dụng gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể. Theo một số phương án, chức năng tác động bị giảm bằng cách loại bỏ sự N-glycosyl hóa vùng Fc (*ví dụ*, trong miền CH2 của IgG) của kháng thể này. Theo một số phương án, chức năng tác động bị giảm bằng cách biến đổi các vùng như 233-236, 297, và/hoặc 327-331 của IgG người như được mô tả trong WO 99/58572 và Armour và đồng tác giả *Molecular Immunology* 40: 585-593 (2003); Reddy và đồng tác giả *J. Immunology* 164:1925-1933 (2000). Theo các phương án khác, cũng có thể mong muốn biến đổi kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế để biến đổi chức năng tác động để làm tăng tính chọn lọc phát hiện đối với FcgRIIb chứa ITIM (CD32b) để làm tăng sự tạo cụm của các kháng thể Sortilin trên các tế bào liền kề mà không cần hoạt hóa các đáp ứng dịch thể bao gồm tác dụng gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể và thực bào tế bào phụ thuộc kháng thể.

Để làm tăng thời gian bán thải trong huyết thanh của kháng thể, có thể kết hợp epitop liên kết thụ thể cứu vào kháng thể (cụ thể là đoạn kháng thể) như được mô tả trong patent Mỹ số 5739277, ví dụ. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "*epitop liên kết thụ thể cứu*")"*salvage receptor binding epitope*") đề cập đến epitop của vùng Fc của phân tử IgG (*ví dụ*, IgG_1, IgG_2, IgG_3, hoặc IgG_4) mà chịu trách nhiệm về việc làm tăng thời gian bán thải trong huyết thanh *in vivo* của phân tử IgG. Các biến đổi trình tự axit amin khác.

(6) Kháng thể đa đặc hiệu

Kháng thể đa đặc hiệu là các kháng thể có nhiều tính đặc hiệu liên kết với ít nhất là hai epitop khác nhau, bao gồm các epitop trên cùng một polypeptit hoặc polypeptit khác (*ví dụ*, một hoặc nhiều polypeptit Sortilin theo sáng chế). Theo một số phương án, kháng thể đa đặc hiệu có thể là kháng thể đặc hiệu kép. Theo một số phương án, kháng thể đa đặc hiệu có thể là kháng thể đặc hiệu ba. Theo một số phương án, kháng thể đa đặc hiệu có thể là kháng thể đặc hiệu bốn. Các kháng thể này có thể thu được từ các kháng thể có độ dài đầy đủ hoặc các đoạn kháng thể (*ví dụ*, các kháng thể đặc hiệu kép $F(ab')_2$). Theo một số phương án, kháng thể đa đặc hiệu chứa vùng liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với vị trí thứ nhất trên Sortilin và chứa vùng liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với vị trí thứ hai trên Sortilin. Theo một số phương án, kháng thể đa đặc hiệu chứa vùng liên kết kháng nguyên thứ nhất liên kết với Sortilin và vùng liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với polypeptit thứ hai.

Được đề xuất ở đây là các kháng thể đa đặc hiệu chứa vùng liên kết kháng nguyên thứ nhất, trong đó vùng liên kết kháng nguyên thứ nhất này chứa sáu HVR của kháng thể được mô tả ở đây, mà liên kết với Sortilin và vùng liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với polypeptit thứ hai. Theo một số phương án, vùng liên kết kháng nguyên thứ nhất chứa V_H hoặc V_L của kháng thể được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể đa đặc hiệu, polypeptit thứ hai này là a) kháng nguyên tạo thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não; (b) kháng nguyên tạo thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não được chọn từ thụ thể transferrin (TR), thụ thể insulin (HIR), thụ thể yếu tố sinh trưởng giống insulin (IGFR), protein liên quan đến thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp 1 và 2 (LPR-1 và 2), thụ thể độc tố bạch hầu, CRM197, kháng thể miền đơn llama, TMEM 30(A), a miền tải nạp protein, TAT, Syn-B, penetratin, peptit poly-arginin, peptit angiopep, và ANG1005; (c) protein gây bệnh được chọn từ amyloid beta, amyloid beta dạng oligome, các mảng amyloid beta, protein tiền thân của amyloid hoặc các đoạn của nó, Tau, IAPP, alpha-synuclein, TDP-43, FUS protein, C9orf72 (khung đọc mở 72 nhiễm sắc thể 9), protein c9RAN, protein prion, PrPSc, huntingtin, calcitonin, superoxit dismutaza, ataxin, ataxin 1, ataxin 2, ataxin 3, ataxin 7, ataxin 8, ataxin 10, thể Lewy, yếu tố natri lợi niệu nhĩ, polypeptit amyloid tiểu đảo, insulin, apolipoprotein AI, amyloid huyết thanh A, medin, prolactin, transthyretin, lysozym, beta 2 microglobulin, gelsolin, keratoepithelin, xystatin,

chuỗi nhẹ globulin miễn dịch AL, protein S-IBM, sản phẩm dịch mã không phải ATG kết hợp đoạn lặp (RAN), peptit lặp dipeptit (DPR), peptit lặp glyxin-alanin (GA), peptit lặp glyxin-prolin (GP), peptit lặp glyxin-arginin (GR), peptit lặp prolin-alanin (PA), ubiquitin, và peptit lặp prolin-arginin (PR); (d) phối tử và/hoặc protein được biểu hiện trên các tế bào miễn dịch, trong đó các phối tử và/hoặc protein này được chọn từ CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, và phosphatidylserin; và/hoặc (e) a protein, lipit, polysacarit, hoặc glycolipit được biểu hiện trên một hoặc nhiều tế bào khối u và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Nhiều kháng nguyên đã được biết trong lĩnh vực này là tạo thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não (*xem, ví dụ*, Gabathuler R. *Neurobiol. Dis.* 37:48-57 (2010)). Các kháng nguyên thứ hai này bao gồm, không giới hạn ở, thụ thể transferrin (TR), thụ thể insulin (HIR), thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGFR), protein liên quan đến thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp 1 và 2 (LPR-1 và 2), thụ thể độc tố bạch hầu, bao gồm CRM197 (đột biến không gây độc của độc tố bạch hầu), kháng thể miền đơn llama như TMEM 30(A) (Flippaza), miền tải nạp protein như TAT, Syn-B, hoặc penetratin, peptit poly-arginin hoặc peptit tích điện dương nói chung, các peptit angiopep như ANG1005 (*xem, ví dụ*, Gabathuler, 2010), và các protein bề mặt tế bào khác được làm giàu trên các tế bào màng trong của hàng rào máu não (*xem, ví dụ*, Daneman và đồng tác giả *PLoS One* 5(10):e13741 (2010)).

Các kháng thể đa giá có thể nhận biết kháng nguyên Sortilin cũng như không giới hạn ở các kháng nguyên bổ sung như kháng nguyên peptit Aβ hoặc, kháng nguyên protein α-synuclein hoặc, kháng nguyên protein Tau hoặc, kháng nguyên protein TDP-43 hoặc, kháng nguyên protein prion hoặc, kháng nguyên protein huntingtin, hoặc RAN, kháng nguyên sản phẩm dịch mã, bao gồm các đoạn lặp DiPeptit, (peptit DPR) bao gồm glyxin-alanin (GA), glyxin-prolin (GP), glyxin-arginin (GR), prolin-alanin (PA), hoặc prolin-arginin (PR), thụ thể insulin, thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin. Thụ thể transferrin hoặc kháng nguyên khác bất kỳ mà tạo thuận lợi cho việc vận chuyển kháng thể qua hàng rào máu não. Trong một số phương án, polypeptit thứ hai là transferrin. Trong một số phương án, polypeptit thứ hai là Tau. Trong một số phương án, polypeptit thứ hai là Aβ. Trong một số phương án, polypeptit thứ hai là TREM2. Trong một số phương án,

polypeptit thứ hai là α-synuclein.

Kháng thể đa giá chứa ít nhất một chuỗi polypeptit (và tốt hơn là hai chuỗi polypeptit), trong đó một hoặc nhiều chuỗi polypeptit này chứa hai hoặc nhiều miền biến đổi. Ví dụ, một hoặc nhiều chuỗi polypeptit có thể chứa VD1-$(X1)_n$-VD2-$(X2)_n$-Fc, trong đó VD1 là miền biến đổi thứ nhất, VD2 là miền biến đổi thứ hai, Fc là một chuỗi polypeptit của vùng Fc, X1 và X2 là axit amin hoặc polypeptit, và n là 0 hoặc 1. Tương tự, một hoặc nhiều chuỗi polypeptit có thể chứa chuỗi V_H-C_H1-cầu nối linh động-V_H-C_H1-vùng Fc; hoặc chuỗi V_H-C_H1-V_H-C_H1-vùng Fc. Tốt hơn, nếu kháng thể đa giá ở đây còn chứa ít nhất là hai (và tốt hơn là bốn) polypeptit miền biến đổi chuỗi nhẹ. Kháng thể đa giá ở đây có thể, ví dụ, chứa từ khoảng hai đến khoảng tám polypeptit miền biến đổi chuỗi nhẹ. Polypeptit miền biến đổi chuỗi nhẹ được đề xuất ở đây chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ và tùy ý chứa thêm miền CL.

Kỹ thuật tạo ra các kháng thể đa đặc hiệu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kỹ thuật đồng biểu hiện tái tổ hợp hai cặp chuỗi nặng-chuỗi nhẹ globulin miễn dịch có tính đặc hiệu khác nhau (xem Milstein và Cuello, *Nature* 305: 537 (1983), WO 93/08829, và Traunecker và đồng tác giả *EMBO J.* 10:3655 (1991)), và thao tác di truyền "núm trong lỗ" (*xem, ví dụ*, Patent Mỹ số 5731168). *Cũng xem* WO 2013/026833 (CrossMab). Các kháng thể đa đặc hiệu cũng có thể được tạo ra bằng cách thao tác di truyền các tác động lái tĩnh điện để tạo ra các phân tử heterodime kháng thể Fc (WO 2009/089004A1); liên kết chéo hai hoặc nhiều kháng thể (*xem, ví dụ*, Patent Mỹ số 4676980); sử dụng leuxin; sử dụng công nghệ "kháng thể kép" để tạo ra các đoạn kháng thể đặc hiệu kép (*xem, ví dụ*, Hollinger và đồng tác giả *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993)); và sử dụng các dime Fv chuỗi đơn (scFv) (*xem, ví dụ*, Gruber và đồng tác giả *J. Immunol.* 152:5368 (1994)); và tạo ra các kháng thể đặc hiệu ba như được mô tả, *ví dụ*, trong Tutt và đồng tác giả *J. Immunol.* 147: 60 (1991).

Các kháng thể được thao tác di truyền với ba hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên chức năng, bao gồm "các kháng thể Bạch tuộc", cũng được bao gồm ở đây (*xem, ví dụ* US 2006/0025576). Kháng thể ở đây cũng bao gồm "Fab tác động kép" hoặc "DAF" chứa vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết với nhiều Sortilin (*xem*, US 2008/0069820, ví dụ).

(7) Kháng thể có độ ổn định cải thiện

Các biến đổi trình tự axit amin của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, hoặc các

đoạn kháng thể của nó để cải thiện độ ổn định trong quá trình sản xuất, bảo quản, và sử dụng *in vivo* cũng được đề xuất. Ví dụ, có thể mong muốn làm giảm sự thoái biến của các kháng thể hoặc đoạn kháng thể theo sáng chế bằng nhiều con đường, bao gồm không giới hạn ở, oxy hóa và khử amit. Các biến thể trình tự axit amin của các kháng thể hoặc đoạn kháng thể được tạo ra bằng cách đưa các thay đổi nucleotit thích hợp vào axit nucleic mã hóa các kháng thể hoặc đoạn kháng thể, hoặc bằng cách tổng hợp peptit. Các biến đổi này bao gồm, ví dụ, các đột biến mất đoạn từ, và/hoặc đột biến gắn xen vào và/hoặc các đột biến thế của các gốc trong các trình tự axit amin của kháng thể. Sự kết hợp bất kỳ của các đột biến mất đoạn, đột biến gắn xen, và đột biến thế có thể được tạo ra để đạt đến cấu trúc cuối cùng, với điều kiện là cấu trúc cuối cùng này có các đặc điểm mong muốn (*nghĩa là*, khả năng dễ bị thoái biến giảm).

Theo một số phương án, vị trí asparagin (N33) trong vùng HVR-L1 của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể dễ bị thoái biến bởi sự khử amit. Trong một số phương án, vị trí asparagin (N33) trong vùng HVR-L1 của S-60-15 (SEQ ID NO:8) có thể dễ bị khử amit. Khi khử amit, vị trí asparagin (N33) trong vùng HVR-L1 của S-60-15 dẫn đến sự thay đổi Asn thành Asp/IsoAsp. Trong một số phương án, vị trí asparagin (N33) trong vùng HVR-L1 của S-60-15 có thể được thay thế để ngăn ngừa hoặc làm giảm sự khử amit. Các biến thể trình tự axit amin ví dụ, không giới hạn, của S-60-15 có các đột biến thế axit amin ở vị trí asparagin (N33) của vùng HVR-L1 bao gồm S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], hoặc S-60-15.17 [N33L].

(8) Các biến thể kháng thể

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, các biến thể trình tự axit amin của các kháng thể được đề xuất. Ví dụ, có thể mong muốn cải thiện ái lực liên kết và/hoặc các tính chất sinh học khác của kháng thể này.

(i) Các biến thể chứa đột biến thế, gắn xen và mất đoạn

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, biến thể kháng thể có một hoặc nhiều đột biến thế axit amin được đề xuất. Các biến thể trình tự axit amin của kháng thể có thể được tạo ra bằng cách đưa các biến đổi thích hợp vào trình tự nucleotit mã hóa kháng thể này, hoặc bằng phương pháp tổng hợp peptit. Các biến đổi

này bao gồm, ví dụ, các đột biến mất đoạn từ, và/hoặc các đột biến gắn xen vào và/hoặc các đột biến thế của các gốc nằm trong trình tự axit amin của kháng thể. **BẢNG 37**: Các đột biến thế axit amin

Gốc ban đầu	**Các đột biến thế được lấy làm ví dụ**	**Các đột biến thế được ưu tiên**
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleuxin	Leu
Leu (L)	Norleuxin; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleuxin	Leu

Các biến đổi quan trọng trong các tính chất sinh học của kháng thể đạt được bằng cách chọn các đột biến thế mà khác biệt đáng kể về tác động của chúng trên việc duy trì (a) cấu trúc của khung polypeptit trong vùng của đột biến thế này, ví dụ, dưới dạng hình phiến hoặc hình xoắn ốc, (b) điện tích hoặc tính kỵ nước của phân tử ở vị trí đích, hoặc (c)

độ lớn của chuỗi bên. Các gốc tự nhiên được chia thành các nhóm dựa vào các đặc điểm chuỗi bên chung:

(1) kỵ nước: Norleuxin, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

(2)trung tính ưa nước: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

(3)có tính axit: Asp, Glu;

(4)có tính bazơ: His, Lys, Arg;

(5)các gốc ảnh hưởng đến hướng chuỗi: Gly, Pro; và

(6)thơm: Trp, Tyr, Phe.

Ví dụ, đột biến thế không bảo tồn có thể bao gồm sự thay thế một thành viên thuộc một trong số các lớp này cho một thành viên thuộc lớp khác. Các gốc được thế này có thể được đưa vào, ví dụ, các vùng của kháng thể người mà tương đồng với các kháng thể không phải của người, hoặc vào các vùng không tương đồng của phân tử này.

Trong quá trình tạo ra các thay đổi cho polypeptit hoặc kháng thể được mô tả ở đây, theo một số phương án, chỉ số thể hiện tính kỵ nước của axit amin có thể được xem xét. Mỗi axit amin được gán chỉ số kỵ nước trên cơ sở tính kỵ nước và các đặc điểm điện tích của nó. Đó là: isoleuxin (+4,5); valin (+4,2); leuxin (+3,8); phenylalanin (+2,8); xystein/xystin (+2,5); methionin (+1,9); alanin (+1,8); glyxin (−0,4); threonin (−0,7); serin (−0,8); tryptophan (−0,9); tyrosin (−1,3); prolin (−1,6); histidin (−3,2); glutamat (−3,5); glutamin (−3,5); aspartat (−3,5); asparagin (-3,5); lysin (−3,9); và arginin (−4,5).

Tầm quan trọng của chỉ số kỵ nước của axit amin trong việc gây ra chức năng sinh học tương tác trên protein đã được hiểu rõ trong lĩnh vực này. Kyte và đồng tác giả *J. Mol. Biol.*, 157:105-131 (1982). Đã được biết là một số axit amin có thể được thay thế cho các axit amin khác có điểm số hoặc chỉ số kỵ nước tương tự và vẫn giữ được hoạt tính sinh học tương tự. Trong quá trình tạo ra các thay đổi dựa vào chỉ số kỵ nước, trong một số phương án, sự thế các axit amin có chỉ số kỵ nước nằm trong khoảng ±2 được bao gồm. Trong một số phương án, các axit amin có chỉ số kỵ nước trong khoảng ±1 được bao gồm, và trong một số phương án, các axit amin có chỉ số kỵ nước trong khoảng ±0,5 được bao gồm.

Cũng được hiểu trong lĩnh vực này là sự thay thế các axit amin tương tự có thể được thực hiện một cách hiệu quả trên cơ sở tính ưa nước, đặc biệt là khi protein hoặc peptit có chức năng sinh học được tạo ra từ đó được dự định để sử dụng trong các ứng dụng miễn dịch, như trong trường hợp này. Trong một số phương án, độ ưa nước trung bình cục bộ lớn nhất của protein, như được quyết định bởi tính ưa nước của axit amin liền kề của nó,

tương quan với khả năng gây miễn dịch và tính kháng nguyên của nó, nghĩa là, với tính chất sinh học của protein này.

Các giá trị về độ ưa nước sau đây được gán cho các gốc axit amin này: arginin (+3,0); lysin (+3,0±1); aspartat (+3,0±1); glutamat (+3,0±1); serin (+0,3); asparagin (+0,2); glutamin (+0,2); glyxin (0); threonin (−0,4); prolin (−0,5±1); alanin (−0,5); histidin (−0,5); xystein (−1,0); methionin (−1,3); valin (−1,5); leuxin (−1,8); isoleuxin (−1,8); tyrosin (−2,3); phenylalanin (−2,5) và tryptophan (−3,4). Trong quá trình tạo ra các thay đổi dựa vào các giá trị độ ưa nước tương tự, trong một số phương án, sự thay thế các axit amin có các giá trị độ ưa nước nằm trong khoảng ±2 được bao gồm, trong một số phương án, có các giá trị độ ưa nước nằm trong khoảng ±1 được bao gồm, và trong một số phương án, có giá trị độ ưa nước nằm trong khoảng ±0,5 được bao gồm. Cũng có thể xác định các epitop từ trình tự axit amin bậc một trên cơ sở độ ưa nước. Các vùng này còn được gọi là "vùng lõi epitop".

Theo một số phương án, đột biến thế, đột biến gắn xen, hoặc đột biến mất đoạn có thể xảy ra trong một hoặc nhiều HVR với điều kiện là các thay đổi này gần như không làm giảm khả năng liên kết với kháng nguyên của kháng thể này. Ví dụ, các thay đổi bảo tồn (*ví dụ*, các đột biến thế bảo tồn như được đề xuất ở đây) mà gần như không làm giảm ái lực liên kết có thể được tạo ra trong các HVR. Ví dụ, các thay đổi này có thể nằm ngoài các gốc tiếp xúc kháng nguyên trong các HVR. Theo các phương án nhất định về các trình tự VH và VL biến đổi được đề xuất trên đây, mỗi HVR không bị thay đổi, hoặc chứa không nhiều hơn một, hai hoặc ba đột biến thế axit amin.

Các đột biến gắn xen trình tự axit amin bao gồm các dạng dung hợp đầu cùng amino và/hoặc đầu cùng carboxyl có độ dài nằm trong khoảng từ một gốc đến các polypeptit chứa một trăm gốc trở lên, cũng như các đột biến gắn xen bên trong trình tự của một gốc axit amin duy nhất hoặc nhiều gốc axit amin. Các ví dụ về các đột biến gắn xen đầu cùng bao gồm kháng thể có gốc methionyl đầu cùng N. Các biến thể gắn xen khác của phân tử kháng thể này bao gồm dạng dung hợp với đầu cùng N hoặc C của kháng thể với enzym (*ví dụ*, đối với ADEPT) hoặc polypeptit mà làm tăng thời gian bán thải trong huyết thanh của kháng thể này.

Gốc xystein bất kỳ không tham gia vào việc duy trì cấu hình thích hợp của kháng thể cũng có thể được thế, thường là bằng serin, để cải thiện độ ổn định oxy hóa của phân tử này và ngăn cản sự liên kết chéo bất thường. Ngược lại, (các) liên kết xystein có thể

được bổ sung vào kháng thể để cải thiện độ ổn định của nó (đặc biệt là khi kháng thể là đoạn kháng thể, như đoạn Fv).

(ii) Các biến thể glycosyl hóa

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, kháng thể này được thay đổi để làm tăng hoặc làm giảm mức độ glycosyl hóa kháng thể này. Việc bổ sung hoặc loại bỏ các vị trí glycosyl hóa cho kháng thể có thể được thực hiện một cách thuận tiện bằng cách thay đổi trình tự axit amin sao cho một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa được tạo ra hoặc loại bỏ.

Sự glycosyl hóa kháng thể thường là được liên kết N hoặc được liên kết O. Loại được liên kết N được dùng để chỉ việc gắn gốc hydrat cacbon vào chuỗi bên của gốc asparagin. Các trình tự tripeptit asparagin-X-serin và asparagin-X-threonin, trong đó X là axit amin bất kỳ ngoại trừ prolin, là các trình tự nhận biết để gắn bằng enzym gốc hydrat cacbon vào chuỗi bên asparagin. Do đó, sự có mặt của một trong các trình tự tripeptit này trong polypeptit tạo ra vị trí glycosyl hóa tiềm năng. Dạng glycosyl hóa liên kết O được dùng để chỉ sự gắn một trong các gốc đường N-axetylgalactosamin, galactoza, hoặc xyloza, vào axit hydroxyamino, phổ biến nhất là serin hoặc threonin, mặc dù 5-hydroxyprolin hoặc 5-hydroxylysin cũng có thể được sử dụng.

Việc bổ sung các vị trí glycosyl hóa vào kháng thể được thực hiện một cách thuận tiện bằng cách thay đổi trình tự axit amin sao cho nó chứa một hoặc nhiều trình tự tripeptit đã mô tả trên đây (đối với vị trí glycosyl hóa liên kết N). Sự thay đổi này cũng có thể được tạo ra bằng cách bổ sung, hoặc thay thế bằng một hoặc nhiều gốc serin hoặc threonin vào trình tự kháng thể gốc (đối với vị trí glycosyl hóa liên kết O).

Trong trường hợp kháng thể này bao gồm vùng Fc, thì hydrat cacbon được gắn vào đó có thể được thay đổi. Các kháng thể nguyên thể được sản sinh bởi các tế bào động vật có vú thường bao gồm oligosacarit cấu trúc anten kép, có nhánh mà thường được liên kết bởi một cầu nối N vào Asn297 theo cách đánh số Kabat của miền CH2 của vùng Fc. Oligosacarit này có thể bao gồm các hydrat cacbon khác nhau, ví dụ, manoza, N-axetyl glucosamin (GlcNAc), galactoza, và axit sialic, cũng như fucoza được gắn vào GlcNAc trong "thân" của cấu trúc oligosacarit anten kép. Theo một số phương án, các biến đổi của oligosacarit trong kháng thể theo sáng chế có thể được tạo ra để tạo ra các biến thể kháng thể có các đặc điểm được cải thiện nhất định.

Theo một phương án, các biến thể kháng thể được đề xuất có cấu trúc hydrat cacbon

mà thiếu fucoza được gắn (trực tiếp hoặc gián tiếp) vào vùng Fc. *Xem, ví dụ*, công bố Patent Mỹ số 2003/0157108 và 2004/0093621. Các ví dụ về các công bố liên quan đến các biến thể kháng thể "được khử fucosyl" hoặc "thiếu hụt fucoza" bao gồm: US 2003/0157108; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; Okazaki và đồng tác giả *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki và đồng tác giả *Biotech. Bioeng.* 87:614 (2004). Các ví dụ về các dòng tế bào có khả năng sản sinh các kháng thể được khử fucosyl bao gồm các tế bào Led 3 CHO thiếu sự fucosyl hóa protein (Ripka và đồng tác giả *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); US 2003/0157108), và các dòng tế bào bị bất hoạt, như gen alpha-1,6-fucosyltransferaza, FUT8, các tế bào CHO bất hoạt (*xem, ví dụ*, Yamane-Ohnuki và đồng tác giả *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004) và Kanda và đồng tác giả *Biotechnol. Bioeng.* 94(4):680-688 (2006)).

(iii) Vùng hằng định được biến đổi

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, Fc kháng thể là các isotyp Fc kháng thể và/hoặc các biến đổi của chúng. Theo một số phương án, các isotyp Fc kháng thể và/hoặc dạng biến đổi của chúng có khả năng liên kết với thụ thể Fc gamma.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, Fc kháng thể được biến đổi là Fc được biến đổi IgG1. Theo một số phương án, Fc được biến đổi IgG1 chứa một hoặc nhiều biến đổi. Ví dụ, trong một số phương án, Fc được biến đổi IgG1 chứa một hoặc nhiều đột biến thế axit amin (*ví dụ,* so với vùng Fc kiểu hoang của cùng một isotyp). Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến thế axit amin được chọn từ N297A (Bolt S và đồng tác giả (1993) *Eur J Immunol* 23:403-411), D265A (Shields và đồng tác giả (2001) *R. J. Biol. Chem.* 276, 6591–6604), L234A, L235A (Hutchins và đồng tác giả (1995) *Proc Natl Acad Sci* USA, 92:11980-11984; Alegre và đồng tác giả, (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu và đồng tác giả, (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), G237A (Alegre và đồng tác giả (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu và đồng tác giả (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), C226S, C229S, E233P, L234V, L234F, L235E (McEarchern và đồng tác giả, (2007) *Blood*, 109:1185-1192), P331S (Sazinsky và đồng tác giả, (2008) *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105:20167-20172), S267E, L328F, A330L, M252Y, S254T, và/hoặc T256E, trong đó vị trí axit amin là theo

quy ước đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, kháng thể này là isotyp IgG1 và vùng Fc chứa các đột biến thế axit amin ở vị trí L234A, L235A, và P331S, trong đó việc đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa đột biến N297A theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa đột biến D265A và N297A theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa đột biến D270A theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, Fc được biến đổi IgG1 chứa đột biến L234A và L235A theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa đột biến L234A và G237A theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa đột biến L234A, L235A và G237A theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa một hoặc nhiều (bao gồm toàn bộ) đột biến P238D, L328E, E233, G237D, H268D, P271G và A330R theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa một hoặc nhiều đột biến S267E/L328F theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa đột biến P238D, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G và A330R theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa đột biến P238D, L328E, G237D, H268D, P271G và A330R theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa đột biến P238D, S267E, L328E, E233D, G237D, H268D, P271G và A330R theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa đột biến P238D, S267E, L328E, G237D, H268D, P271G và A330R theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa đột biến C226S, C229S, E233P, L234V, và L235A theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa đột biến L234F, L235E, và P331S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa đột biến S267E và L328F theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa đột biến S267E theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này chứa sự thay thế vùng chuỗi nặng hằng định 1 (CH1) và vùng bản lề của IgG1 với CH1 và vùng bản lề của IgG2 (axit amin 118-230 của IgG2 theo cách đánh số EU) với chuỗi nhẹ Kappa.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc này bao gồm hai hoặc nhiều đột biến thế axit amin làm tăng sự tạo cụm kháng thể mà không hoạt hóa bổ thể so với kháng thể tương ứng có vùng Fc không bao gồm hai hoặc nhiều đột biến thế axit amin này. Theo đó, trong một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc được biến đổi IgG1 là kháng thể chứa vùng Fc, trong đó kháng thể này chứa đột biến thế axit amin ở vị trí E430G và một hoặc nhiều đột biến thế axit amin trong vùng Fc ở vị trí gốc được chọn từ: L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, và sự kết hợp bất kỳ của chúng theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, Fc được biến đổi IgG1 chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G, L243A, L235A, và P331S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, Fc được biến đổi IgG1 chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G và P331S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, Fc được biến đổi IgG1 chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G và K322A theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, Fc được biến đổi IgG1 chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G, A330S, và P331S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, Fc được biến đổi IgG1 chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, A330S, và P331S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, Fc được biến đổi IgG1 chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và A330S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, Fc được biến đổi IgG1 chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và P331S theo cách đánh số EU.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc được biến đổi IgG1 có thể còn chứa ở đây có thể được kết hợp với đột biến A330L (Lazar và đồng tác giả *Proc Natl Acad Sci USA*, 103:4005-4010 (2006)), hoặc một hoặc nhiều trong số các đột biến L234F, L235E, và/hoặc P331S (Sazinsky và đồng tác giả *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:20167-20172 (2008)), theo quy ước đánh số EU, để loại bỏ khả năng hoạt hóa bổ thể. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc được biến đổi IgG1 có thể còn chứa một hoặc nhiều trong số A330L, A330S, L234F, L235E, và/hoặc P331S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc được biến đổi IgG1 có thể còn chứa một hoặc nhiều đột biến để làm tăng thời gian bán thải của kháng thể trong huyết thanh người (*ví dụ*, một hoặc nhiều (bao gồm toàn bộ) trong số các đột biến M252Y, S254T, và T256E theo quy ước đánh số EU). Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1, Fc được biến đổi IgG1 có thể còn chứa một hoặc nhiều trong số E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y,

S440Y, và/hoặc S440W theo cách đánh số EU.

Các khía cạnh khác của sáng chế liên quan đến các kháng thể có vùng hằng định được biến đổi (nghĩa là, các vùng Fc). Kháng thể phụ thuộc vào sự liên kết với thụ thể FcgR để hoạt hóa các thụ thể được gắn đích có thể mất hoạt tính chủ vận của nó nếu được thiết kế di truyền để làm mất khả năng liên kết FcgR (xem, *ví dụ,* Wilson và đồng tác giả *Cancer Cell* 19:101-113 (2011); Armour và đồng tác giả *Immunology* 40:585-593 (2003); và White và đồng tác giả *Cancer Cell* 27:138-148 (2015)). Như vậy, được cho là kháng thể kháng Sortlin theo sáng chế có tính đặc hiệu epitop đúng có thể hoạt hóa kháng nguyên đích, với tác dụng phụ tối thiểu, khi kháng thể này có miền Fc từ isotyp IgG2 người (CH1 và vùng bản lề) hoặc typ khác của miền Fc mà có khả năng liên kết ưu tiên với các thụ thể ức chế FcgRIIB r, hoặc biến thể của chúng.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, Fc kháng thể được biến đổi là Fc được biến đổi IgG2. Theo một số phương án, Fc được biến đổi IgG2 chứa một hoặc nhiều biến đổi. Ví dụ, trong một số phương án, Fc được biến đổi IgG2 chứa một hoặc nhiều đột biến thế axit amin (*ví dụ,* so với vùng Fc kiểu hoang của cùng một isotyp). Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, một hoặc nhiều đột biến thế axit amin được chọn từ V234A (Alegre và đồng tác giả *Transplantation* 57:1537-1543 (1994); Xu và đồng tác giả *Cell Immunol*, 200:16-26 (2000)); G237A (Cole và đồng tác giả *Transplantation*, 68:563-571 (1999)); H268Q, V309L, A330S, P331S (US 2007/0148167; Armour và đồng tác giả *Eur J Immunol* 29: 2613-2624 (1999); Armour và đồng tác giả *The Haematology Journal* 1(Suppl.1):27 (2000); Armour và đồng tác giả *The Haematology Journal* 1(Suppl.1):27 (2000)), C219S, và/hoặc C220S (White và đồng tác giả *Cancer Cell* 27, 138-148 (2015)); S267E, L328F (Chu và đồng tác giả *Mol Immunol*, 45:3926-3933 (2008)); và M252Y, S254T, và/hoặc T256E theo quy ước đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, Fc chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí V234A và G237A theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí C219S hoặc C220S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí A330S và P331S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, Fc chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí S267E và L328F theo cách đánh số EU.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, Fc này chứa đột biến

thế axit amin C127S theo quy ước đánh số EU (White và đồng tác giả, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148; Lightle và đồng tác giả *Protein Sci.* 19:753-762 (2010); và WO 2008/079246). Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, kháng thể này có isotyp IgG2 với miền hằng định chuỗi nhẹ Kappa chứa đột biến thế axit amin C214S theo quy ước đánh số EU (White và đồng tác giả *Cancer Cell* 27:138-148 (2015); Lightle và đồng tác giả *Protein Sci.* 19:753-762 (2010); và WO 2008/079246).

Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, Fc này chứa đột biến thế axit amin C220S theo quy ước đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, kháng thể này có isotyp IgG2 với miền hằng định chuỗi nhẹ Kappa chứa đột biến thế axit amin C214S theo quy ước đánh số EU.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, Fc này chứa đột biến thế axit amin C219S theo quy ước đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, kháng thể này có isotyp IgG2 với miền hằng định chuỗi nhẹ Kappa chứa đột biến thế axit amin C214S theo quy ước đánh số EU.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, Fc này bao gồm miền hằng định chuỗi nặng 1 isotyp IgG2 (CH1) và vùng bản lề (White và đồng tác giả *Cancer Cell* 27:138-148 (2015)). Trong một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, CH1 isotyp IgG2 và vùng bản lề chứa trình tự axit amin của 118-230 theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, vùng Fc của kháng thể này chứa đột biến thế axit amin S267E, đột biến thế axit amin L328F, hoặc cả hai, và/hoặc đột biến thế axit amin N297A hoặc N297Q theo quy ước đánh số EU.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, Fc này còn chứa một hoặc nhiều đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, và S440W theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, Fc này có thể còn chứa một hoặc nhiều đột biến để làm tăng thời gian bán thải của kháng thể trong huyết thanh người (*ví dụ*, một hoặc nhiều (bao gồm toàn bộ) trong số các đột biến M252Y, S254T, và T256E theo quy ước đánh số EU). Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, Fc có thể còn chứa A330S và P331S.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG2, Fc này là Fc lai IgG2/4. Theo một số phương án, Fc lai IgG2/4 chứa aa 118 đến 260 của IgG2 và aa 261 đến 447 của IgG4. Theo một số phương án của bất kỳ Fc được biến đổi IgG2, Fc này chứa

một hoặc nhiều đột biến thế axit amin ở các vị trí H268Q, V309L, A330S, và P331S theo cách đánh số EU.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1 và/hoặc IgG2, Fc này chứa một hoặc nhiều đột biến thế axit amin bổ sung được chọn từ A330L, L234F; L235E, hoặc P331S theo cách đánh số EU; và sự kết hợp bất kỳ của chúng.

Trong một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1 và/hoặc IgG2, Fc này chứa một hoặc nhiều đột biến thế axit amin ở vị trí gốc được chọn từ C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, và sự kết hợp bất kỳ của chúng theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1 và/hoặc IgG2, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G, L243A, L235A, và P331S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1 và/hoặc IgG2, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G và P331S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1 và/hoặc IgG2, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G và K322A theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1 và/hoặc IgG2, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G, A330S, và P331S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1 và/hoặc IgG2, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, A330S, và P331S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1 và/hoặc IgG2, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và A330S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1 và/hoặc IgG2, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và P331S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1 và/hoặc IgG2, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí S267E và L328F theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1 và/hoặc IgG2, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở vị trí C127S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG1 và/hoặc IgG2, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E345R, E430G và S440Y theo cách đánh số EU.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể được đề xuất ở đây, Fc kháng thể được biến đổi là Fc được biến đổi IgG4. Theo một số phương án, Fc được biến đổi IgG4 chứa một hoặc nhiều biến đổi. Ví dụ, trong một số phương án, Fc được biến đổi

IgG4 chứa một hoặc nhiều đột biến thế axit amin (*ví dụ,* so với vùng Fc kiểu hoang của cùng một isotyp). Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG4, một hoặc nhiều đột biến thế axit amin được chọn từ L235A, G237A, S229P, L236E (Reddy và đồng tác giả *J Immunol* 164:1925-1933(2000)), S267E, E318A, L328F, M252Y, S254T, và/hoặc T256E theo quy ước đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG4, Fc này có thể còn chứa L235A, G237A, và E318A theo quy ước đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG4, Fc này có thể còn chứa S228P và L235E theo quy ước đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG4, Fc được biến đổi IgG4 có thể còn chứa S267E và L328F theo quy ước đánh số EU.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG4, Fc được biến đổi IgG4 chứa có thể được kết hợp với đột biến S228P theo quy ước đánh số EU (Angal và đồng tác giả *Mol Immunol.* 30:105-108 (1993)) và/hoặc với một hoặc nhiều đột biến được mô tả trong (Peters và đồng tác giả *J Biol Chem.* 287(29):24525-33 (2012)) để làm tăng độ ổn định kháng thể.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG4, Fc được biến đổi IgG4 có thể còn chứa một hoặc nhiều đột biến để làm tăng thời gian bán thải của kháng thể trong huyết thanh người (*ví dụ*, một hoặc nhiều (bao gồm toàn bộ) trong số các đột biến M252Y, S254T, và T256E theo quy ước đánh số EU).

Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG4, Fc này chứa L235E theo cách đánh số EU. Trong một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG4, Fc này chứa một hoặc nhiều đột biến thế axit amin ở vị trí gốc được chọn từ C127S, F234A, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, E345R, E430G, S440Y, và sự kết hợp bất kỳ của chúng, theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG4, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G, L243A, L235A, và P331S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG4, Fc chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G và P331S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG4, Fc chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G và K322A theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG4, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở vị trí E430 theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG4, vùng Fc chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E430G và K322A theo cách đánh số EU.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc biến đổi IgG4, Fc chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí S267E và L328F theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG4, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở vị trí C127S theo cách đánh số EU. Theo một số phương án của bất kỳ trong số Fc được biến đổi IgG4, Fc này chứa đột biến thế axit amin ở các vị trí E345R, E430G và S440Y theo cách đánh số EU.

(9) Các biến đổi kháng thể khác

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các kháng thể, kháng thể này là kháng thể dẫn xuất. Thuật ngữ "dẫn xuất" đề cập đến phân tử bao gồm biến đổi hóa học khác với sự gắn xen, mất đoạn hoặc đột biến thế của axit amin (hoặc axit nucleic). Trong một số phương án, các dẫn xuất chứa biến đổi đồng hóa trị, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, liên kết hóa học với polyme, lipit, hoặc các gốc hữu cơ hoặc vô cơ khác. Trong một số phương án, protein liên kết kháng nguyên được biến đổi hóa học có thể có thời gian bán thải tuần hoàn lớn hơn so với protein liên kết kháng nguyên không được biến đổi hóa học. Trong một số phương án, protein liên kết kháng nguyên được biến đổi hóa học có thể có khả năng gắn đích được cải thiện đối với tế bào, mô và/hoặc cơ quan mong muốn. Theo một số phương án, protein liên kết kháng nguyên dẫn xuất được biến đổi đồng hóa trị để bao gồm một hoặc nhiều liên kết polyme hòa tan trong nước, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polyetylen glycol, polyoxyetylen glycol, hoặc polypropylen glycol. *Xem, ví dụ*, Patent Mỹ số 4640835, 4496689, 4301144, 4670417, 4791192 và 4179337. Trong một số phương án, protein liên kết kháng nguyên dẫn xuất bao gồm một hoặc nhiều polyme, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, monomethoxy-polyetylen glycol, dextran, xenluloza, copolyme của etylen glycol/propylen glycol, carboxymetylxenluloza, polyvinyl pyrrolidon, poly-1,3-dioxolan, poly-1,3,6-trioxan, etylen/maleic anhydrit copolym, polyaminoaxit (homopolyme hoặc copolyme ngẫu nhiên), poly-(N-vinyl pyrrolidon)-polyetylen glycol, propylen glycol homopolyme, polypropylen oxit/etylen oxit co-polyme, polyol được polyoxyetyl hóa (*ví dụ*, glyxerol) và rượu polyvinylic, cũng như hỗn hợp của các polyme này.

Trong một số phương án, dẫn xuất được biến đổi đồng hóa trị với các tiểu đơn vị polyetylen glycol (PEG). Trong một số phương án, một hoặc nhiều polyme hòa tan trong nước được liên kết ở một hoặc nhiều vị trí cụ thể, ví dụ ở đầu cùng amino, của dẫn xuất. Trong một số phương án, một hoặc nhiều polyme hòa tan trong nước được gắn ngẫu nhiên

vào một hoặc nhiều chuỗi bên của dẫn xuất. Trong một số phương án, PEG được sử dụng để cải thiện khả năng điều trị cho protein liên kết kháng nguyên. Trong một số phương án, PEG được sử dụng để cải thiện khả năng điều trị cho kháng thể được làm tương thích với người. Một số phương pháp này được thảo luận, ví dụ, trong patent Mỹ số 6133426, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn với mục đích bất kỳ.

Các chất tương tự peptit thường được sử dụng trong công nghiệp dược để làm thuốc không chứa peptit có các tính chất tương tự với các thuốc chứa peptit mẫu. Các loại hợp chất không phải peptit này được gọi là "hợp chất giả peptit" hoặc "giả peptit.". Fauchere, *J. Adv. Drug Res.*, 15:29 (1986); và Evans và đồng tác giả *J. Med. Chem.*, 30:1229 (1987), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn với mục đích bất kỳ. Các hợp chất này thường được phát triển với sự hỗ trợ của kỹ thuật tạo mô hình phân tử được tin học hóa. Các hợp chất giả peptit mà tương tự về cấu trúc với các peptit hữu ích trong điều trị có thể được sử dụng để tạo ra các tác dụng phòng hoặc điều trị bệnh tương tự. Nói chung, các hợp chất giả peptit tương tự về cấu trúc với polypeptit mẫu (nghĩa là, polypeptit có đặc điểm sinh hóa hoặc dược tính), như kháng thể người, nhưng có một hoặc nhiều liên kết peptit tùy ý được thay thế bằng liên kết được chọn từ: $-CH_2NH-$, $-CH_2S-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH{=}CH-$(cis và trans), $-COCH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$, và $-CH_2SO-$, bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này. Sự thay thế hệ thống một hoặc nhiều axit amin của trình tự liên ứng bằng D-axit amin thuộc cùng một typ (*ví dụ,* D-lysin thay cho L-lysin) có thể được sử dụng trong một số phương án để tạo ra các peptit ổn định hơn. Thêm vào đó, các peptit không tự nhiên chứa trình tự liên ứng hoặc biến thể của trình tự liên ứng gần như đồng nhất có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này (Rizo và Gierasch *Ann. Rev. Biochem.*, 61:387 (1992), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn với mục đích bất kỳ); ví dụ, bằng cách bổ sung các gốc xystein bên trong có khả năng tạo ra các cầu disulfua nội phân tử mà tạo vòng peptit này.

Phương pháp liên hợp dược chất bao gồm kết hợp dược chất hoặc phân tử hoạt động sinh học gây độc tế bào (chống ung thư) với kháng thể gắn đích đặc hiệu một số chất chỉ điểm khối u (*ví dụ,* polypeptit mà, lý tưởng là, chỉ được phát hiện trong hoặc trên tế bào khối u). Các kháng thể sẽ tìm kiếm các protein này trong cơ thể và gắn chính chúng vào bề mặt của các tế bào ung thư. Phản ứng sinh hóa giữa kháng thể và protein đích (kháng nguyên) gây ra tín hiệu trong tế bào khối u, mà sau đó hấp thu hoặc nội bào hóa kháng thể này cùng với độc tố tế bào. Sau khi ADC đã được nội bào hóa, dược chất gây độc tế bào

được giải phóng và tiêu diệt bệnh ung thư. Do sự gắn đích này, dược chất này có tác dụng phụ thấp hơn một cách lý tưởng và tạo ra cửa sổ điều trị rộng hơn so với các chất hóa trị khác. Các kỹ thuật để liên hợp các kháng thể đã mô tả đã được biết trong lĩnh vực này (*xem, ví dụ*, Jane de Lartigue OncLive July 5, 2012; ADC Review on antibody-drug conjugates; và Ducry và đồng tác giả *Bioconjugate Chemistry* 21 (1):5-13 (2010).

Thử nghiệm liên kết và các thử nghiệm khác

Các kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể được kiểm tra về hoạt tính liên kết kháng nguyên, *ví dụ*, bằng các phương pháp đã biết như ELISA, cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR), thấm tách Western, phương pháp đo tế bào theo dòng, FACS, phương pháp giao thoa lớp sinh học *v.v.*.

Theo một số phương án, các thử nghiệm cạnh tranh có thể được sử dụng để phát hiện kháng thể cạnh tranh với bất kỳ trong số các kháng thể được mô tả ở đây. Theo một số phương án, các thử nghiệm cạnh tranh có thể được sử dụng để xác định kháng thể cạnh tranh với bất kỳ trong số các kháng thể được liệt kê trong **Bảng 1-30**, hoặc chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được chọn từ S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, S-60-8, S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-19, và S-60-24 để liên kết với Sortilin. Trong một số phương án, kháng thể cạnh tranh này liên kết vào cùng một epitop (ví dụ, epitop tuyến tính hoặc epitop cấu hình) mà được liên kết bởi bất kỳ trong số các kháng thể được liệt kê trong **Bảng 1-30**, hoặc chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được chọn từ S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, S-60-8, S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-19, và S-60-24. Các phương pháp điển hình được mô tả chi tiết để lập bản đồ epitop mà kháng thể liên kết vào được cung cấp trong Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols", trong *Methods in Molecular Biology* tập 66

(Humana Press, Totowa, NJ).

Trong thử nghiệm cạnh tranh được lấy làm ví dụ, Sortilin đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện Sortilin trên bề mặt tế bào được ủ trong dung dịch chứa kháng thể được đánh dấu thứ nhất mà liên kết với Sortilin (ví dụ, người hoặc linh trưởng không phải người) và kháng thể không được đánh dấu thứ hai đang được kiểm tra về khả năng của nó trong việc cạnh tranh với kháng thể thứ nhất để liên kết với Sortilin. Kháng thể thứ hai này có thể có mặt trong dịch nổi chứa tế bào lai. Đối chứng ở đây là Sortilin đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện Sortilin được ủ trong dung dịch chứa kháng thể được đánh dấu thứ nhất nhưng không chứa kháng thể không được đánh dấu thứ hai. Sau khi ủ trong các điều kiện cho phép liên kết kháng thể thứ nhất với Sortilin, lượng dư kháng thể chưa được liên kết được loại bỏ, và lượng chất đánh dấu kết hợp với Sortilin đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện Sortilin được đo. Nếu lượng chất đánh dấu kết hợp với Sortilin đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện Sortilin gần như bị giảm trong mẫu thử nghiệm so với mẫu đối chứng, thì điều này chỉ ra rằng kháng thể thứ hai cạnh tranh với kháng thể thứ nhất để liên kết với Sortilin. *Xem*, Harlow và Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

Thử nghiệm liên kết phối tử

Còn được đề xuất ở đây là các phương pháp sàng lọc kháng thể kháng Sortilin mà liên kết với His131, Val132, Pro133, Leu134, Val135, Ile136, Met137, Thr138, Arg196, Phe198, Arg199, Phe203, Lys205, Phe207, Thr210, Thr218, Tyr222, Ser223, Ser227, Ser242, Lys243, Lys248, Lys254, Lys260, Ser305, Phe306, Gly307, Arg311, Phe314, Ser316, Arg325, Arg326, Ile327, Phe350,Tyr351, Ser352, Ile353, Asn373, Ser379, Arg382, Tyr386, Ser595, và/hoặc Glu700 của Sortilin người (SEQ ID NO: 81); hoặc với các gốc axit amin của Sortilin động vật có vú mà tương ứng với một hoặc nhiều gốc axit amin His131, Val132, Pro133, Leu134, Val135, Ile136, Met137, Thr138, Arg196, Phe198, Arg199, Phe203, Lys205, Phe207, Thr210, Thr218, Tyr222, Ser223, Ser227, Ser242, Lys243, Lys248, Lys254, Lys260, Ser305, Phe306, Gly307, Arg311, Phe314, Ser316, Arg325, Arg326, Ile327, Phe350,Tyr351, Ser352, Ile353, Asn373, Ser379, Arg382, Tyr386, Ser595, và/hoặc Glu700 của SEQ ID NO: 81, nhờ đó phong bế sự tương tác giữa Sortilin và phối tử Sortilin (*ví dụ*, Progranulin, tiền neurotrophin, tiền NGF, tiền BDNF, tiền NT3, p75, APP, LpL, APOA5, APOE). Theo một số phương án, thư viện peptit có thể được tổng hợp, trong đó protein Sortilin được cắt thành các peptit 15 đơn vị (mer) và 25

đơn vị liên tục được tách riêng bởi một gốc axit amin và sau đó được đưa lên thiết bị lọc. Sau đó sự liên kết của phối tử Sortilin có thể được kiểm tra về khả năng tương tác của nó với peptit thụ thể hoặc với các peptit mà, ví dụ, được gây đột biến ở His131, Val132, Pro133, Leu134, Val135, Ile136, Met137, Thr138, Arg196, Phe198, Arg199, Phe203, Lys205, Phe207, Thr210, Thr218, Tyr222, Ser223, Ser227, Ser242, Lys243, Lys248, Lys254, Lys260, Ser305, Phe306, Gly307, Arg311, Phe314, Ser316, Arg325, Arg326, Ile327, Phe350,Tyr351, Ser352, Ile353, Asn373, Ser379, Arg382, Tyr386, Ser595, và/hoặc Glu700 của các thư viện Sortilin người khi có mặt hoặc vắng mặt kháng thể kháng Sortilin bằng phân tích liên kết SPOT (*ví dụ*, Frank, R và Overwin, H (1996) *Methods. Mol. Biol.* 66, 149-169; Reineke, U *và đồng tác giả*, (2002) *J. Immunol. Methods* 267, 13-26; và Andersen, OS *và đồng tác giả*, (2010) *J, Biological Chemistry* 285, 12210-12222).

Còn được đề xuất ở đây là các phương pháp sàng lọc kháng thể kháng Sortilin mà phong bế các tương tác (*ví dụ*, sự liên kết) của Sortilin và phối tử Sortilin (*ví dụ*, Progranulin, tiền neurotrophin, tiền NGF, tiền BDNF, tiền NT3, p75, APP, LpL, APOA5, APOE). Theo một số phương án, sự tương tác giữa Sortilin và phối tử Sortilin (*ví dụ*, Progranulin, tiền neurotrophin, tiền NGF, tiền BDNF, tiền NT3, p75, APP, LpL, APOA5, APOE) có thể được phân tích bằng cách sử dụng phân tích cộng hưởng plasmon bề mặt (*ví dụ*, Skeldal, S *và đồng tác giả*, (2012) *J Biol Chem.*, 287:43798; và Andersen, OS *và đồng tác giả,* (2010) *The Journal Of Biological Chemistry*, 285,12210-12222, thử nghiệm pulldown (phân hủy ADN) (*ví dụ*, Andersen, OS *và đồng tác giả*, (2010) *The Journal Of Biological Chemistry*, 285,12210-12222, protein liên kết xenluloza (*ví dụ*, Andersen, OS *và đồng tác giả*, (2010) *The Journal Of Biological Chemistry*, 285,12210-12222), thử nghiệm thắt gần (*ví dụ*, Gustafsen, C *và đồng tác giả*, (2013) *The Journal of Neuroscience*, 33:64-71), và/hoặc phối tử gắn nhãn phosphataza kiềm trong các thử nghiệm liên kết tế bào (*ví dụ*, Hu, F *và đồng tác giả*, (2010) *Neuron* 68, 654-667).

Thử nghiệm dựa trên tế bào

Còn được đề xuất ở đây là các phương pháp sàng lọc chất đối vận liên kết Sortilin, như kháng thể kháng Sortilin, bao gồm cho tác nhân (*ví dụ*, kháng thể kháng Sortilin) tiếp xúc với tế bào biểu hiện protein Sortilin trên bề mặt tế bào của nó. Theo một số phương án, tác nhân này và tế bào còn được tiếp xúc với phối tử Sortilin theo sáng chế. Theo một số phương án, chính tế bào này biểu hiện phối tử Sortilin theo sáng chế. Các phương pháp dựa trên tế bào đặc biệt thích hợp để sàng lọc và kiểm tra các chất đối vận liên kết Sortilin

(*ví dụ*, kháng thể kháng Sortilin) bằng cách đánh giá tác động đối với sự tương tác giữa Sortilin và phối tử Sortilin trong ngữ cảnh của tế bào.

Theo đó, một số khía cạnh của sáng chế đề cập đến tế bào biểu hiện protein Sortilin theo sáng chế trên bề mặt tế bào của nó. Theo một số phương án, tế bào này biểu hiện nội sinh protein Sortilin theo sáng chế. Theo một số phương án, tế bào này được thao tác di truyền tái tổ hợp để biểu hiện protein Sortilin theo sáng chế. Trong bất kỳ trong số các phương án này, protein Sortilin theo sáng chế (dù nội sinh hay tái tổ hợp) được mã hóa bởi polynucleotit tốt hơn là bao gồm ít nhất là các miền protein cần thiết để xử lý sau dịch mã, chuyển vị màng, và gắn đích vào bề mặt tế bào, bao gồm không giới hạn ở peptit tín hiệu và miền xuyên màng. Theo một số phương án, peptit tín hiệu và/hoặc miền xuyên màng có thể đề cập đến peptit tín hiệu và/hoặc miền xuyên màng Sortilin nội sinh. Theo các phương án khác, peptit tín hiệu và/hoặc miền xuyên màng có thể đề cập đến peptit tín hiệu và/hoặc miền xuyên màng ngoại sinh đã biết là tăng cường sự biểu hiện bề mặt tế bào trong tế bào chủ mong muốn. Trong các phương án được ưu tiên, protein Sortilin cũng sẽ chứa miền thích hợp để liên kết với phối tử Sortilin theo sáng chế.

Trong các phương án này, tế bào bất kỳ biểu hiện protein Sortilin theo sáng chế trên bề mặt của nó có thể được sử dụng. Theo một số phương án, tế bào này biểu hiện nội sinh protein Sortilin theo sáng chế trên bề mặt của nó. Theo một số phương án, tế bào này được thao tác di truyền tái tổ hợp để biểu hiện protein Sortilin theo sáng chế trên bề mặt tế bào của nó. Phối tử Sortilin thích hợp bất kỳ theo sáng chế có thể được sử dụng, sao cho nó vẫn giữ được khả năng liên kết với protein Sortilin được biểu hiện trên bề mặt tế bào. Phối tử Sortilin không cần phải được gắn nhãn huỳnh quang. Các mức của phối tử Sortilin có thể được phát hiện bằng thử nghiệm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm không giới hạn ở ELISA, SPR, thấm tách Tây, phương pháp đo phổi khối lượng, kết tủa miễn dịch, vi dàn peptit và v.v..

Theo một số phương án, các phương pháp được bộc lộ ở đây bao gồm nuôi cấy tế bào biểu hiện cả protein Sortilin trên bề mặt của nó và phối tử Sortilin trong môi trường trong các điều kiện mà trong đó protein Sortilin và phối tử Sortilin được biểu hiện và phối tử Sortilin này được giải phóng vào môi trường này; cho tế bào này tiếp xúc với tác nhân (*ví dụ*, kháng thể kháng Sortilin) trong các điều kiện trong đó protein Sortilin có khả năng liên kết với phối tử Sortilin; và phát hiện sự tăng mức phối tử Sortilin trong môi trường này, so với mức phối tử Sortilin trong môi trường này khi không có mặt tác nhân. Sự tăng

mức phối tử Sortilin chỉ ra rằng tác nhân này là chất đối vận liên kết Sortilin. Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, được cho rằng sự tương tác giữa protein Sortilin được biểu hiện trên bề mặt tế bào và phối tử Sortilin đã tiết ra sẽ gây ra sự nhập bào và sự thoái biến lysosom của phối tử Sortilin. Do đó, được cho là sự giảm tương tác này (*ví dụ,* bằng cách bổ sung chất đối vận liên kết Sortilin theo sáng chế) dẫn đến sự tăng mức phối tử Sortilin trong môi trường theo thời gian.

Trong các phương án này, tế bào bất kỳ biểu hiện protein Sortilin theo sáng chế trên bề mặt của nó và biểu hiện và tiết ra phối tử Sortilin theo sáng chế có thể được sử dụng. Theo một số phương án, tế bào này có thể biểu hiện nội sinh protein Sortilin theo sáng chế trên bề mặt của nó. Theo một số phương án, tế bào này có thể biểu hiện nội sinh và tiết ra phối tử Sortilin theo sáng chế. Theo một số phương án, tế bào này là tế bào U-251, và phối tử Sortilin là protein Progranulin. Theo một số phương án, tế bào này có thể được thao tác di truyền tái tổ hợp để biểu hiện protein Sortilin theo sáng chế trên bề mặt tế bào của nó. Theo một số phương án, tế bào này có thể được thao tác di truyền tái tổ hợp để biểu hiện và tiết ra phối tử Sortilin theo sáng chế.

Trong bất kỳ trong số các thử nghiệm dựa trên tế bào được mô tả ở đây, phối tử Sortilin theo sáng chế có thể được sử dụng. Theo một số phương án, phối tử Sortilin là protein Progranulin. Phối tử Sortilin có thể là protein có độ dài đầy đủ, hoặc nó có thể là một đoạn peptit liên kết Sortilin của protein này.

Các axit nucleic, vectơ, tế bào chủ

Các kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp tái tổ hợp và các chế phẩm, ví dụ, như được mô tả trong Patent Mỹ số 4816567. Theo một số phương án, axit nucleic được phân lập có trình tự nucleotit mã hóa bất kỳ trong số các kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế được đề xuất. Các axit nucleic này có thể mã hóa trình tự axit amin chứa V_L và/hoặc trình tự axit amin chứa V_H của kháng thể kháng Sortilin (*ví dụ*, chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng của kháng thể này). Theo một số phương án, một hoặc nhiều vectơ (*ví dụ*, vectơ biểu hiện) chứa axit nucleic này được đề xuất. Trong một số phương án, tế bào chủ chứa axit nucleic này cũng được đề xuất. Theo một số phương án, tế bào chủ chứa (*ví dụ*, đã được tải nạp với): (1) vectơ chứa axit nucleic mã hóa trình tự axit amin chứa V_L của kháng thể và trình tự axit amin chứa V_H của kháng thể, hoặc (2) vectơ thứ nhất chứa axit nucleic mã hóa trình tự axit amin chứa V_L của kháng thể và vectơ thứ hai chứa axit nucleic mã hóa trình tự axit amin chứa V_H của kháng thể.

Theo một phương án, tế bào chủ này là tế bào nhân chuẩn, *ví dụ*, tế bào trứng chuột hang Trung Quốc (CHO) hoặc tế bào lympho (*ví dụ*, tế bào Y0, NS0, Sp20). Tế bào chủ theo sáng chế còn bao gồm, không giới hạn ở, các tế bào được phân lập, các tế bào được nuôi cấy *in vitro*, và các tế bào được nuôi cấy *ex vivo*.

Các phương pháp tạo ra kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế được đề xuất. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm nuôi cấy tế bào chủ theo sáng chế chứa axit nucleic mã hóa kháng thể kháng Sortilin, trong các điều kiện thích hợp cho sự biểu hiện kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể này sau đó được thu hồi từ tế bào chủ (hoặc môi trường nuôi cấy tế bào chủ).

Để sản xuất tái tổ hợp kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, axit nucleic mã hóa kháng thể kháng Sortilin được phân lập và được gắn xen vào một hoặc nhiều vectơ để tách dòng thêm và/hoặc biểu hiện trong tế bào chủ. Axit nucleic này có thể dễ dàng được phân lập và được giải trình tự bằng cách sử dụng các quy trình thông thường (*ví dụ*, bằng cách sử dụng các mẫu dò oligonucleotit mà có khả năng liên kết đặc hiệu với các gen mã hóa các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể).

Các vectơ thích hợp chứa trình tự axit nucleic mã hóa bất kỳ trong số các kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, hoặc các đoạn được biểu hiện trên bề mặt tế bào hoặc polypeptit của chúng, các polypeptit (bao gồm các kháng thể) được mô tả ở đây, bao gồm, không giới hạn ở, vectơ tách dòng và vectơ biểu hiện. Các vectơ tách dòng thích hợp có thể được tạo ra theo các kỹ thuật chuẩn, hoặc có thể được chọn từ số lượng lớn các vectơ tách dòng sẵn có trong lĩnh vực này. Mặc dù vectơ tách dòng được chọn có thể thay đổi theo tế bào chủ dự kiến được sử dụng, các vectơ tách dòng hữu ích thường có khả năng tự sao chép, có thể có một đích cho endonucleaza giới hạn cụ thể, và/hoặc có thể mang gen cho chất chỉ điểm mà có thể được sử dụng trong việc chọn các dòng chứa vectơ này. Các ví dụ thích hợp bao gồm các plasmit và các virut vi khuẩn, *ví dụ*, pUC18, pUC19, Bluescript (*ví dụ*, pBS SK+) và các dẫn xuất của nó, mpl8, mpl9, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, ADN thể thực khuẩn, và vectơ con thoi như pSA3 và pAT28. Các vectơ này và nhiều vectơ tách dòng khác là sẵn có từ các nhà cung cấp thương mại như BioRad, Strategene, và Invitrogen.

Các tế bào chủ thích hợp để tách dòng hoặc biểu hiện các vectơ mã hóa kháng thể bao gồm các tế bào nhân sơ hoặc nhân chuẩn. Ví dụ, các kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể được tạo ra trong vi khuẩn, cụ thể là khi sự glycosyl hóa và chức năng tác

động Fc là không cần thiết. Đối với sự biểu hiện các đoạn kháng thể và các polypeptit trong vi khuẩn (*ví dụ*, patent Mỹ số 5648237, 5789199, và 5840523. Sau khi biểu hiện, kháng thể này có thể được phân lập từ bột nhão chứa tế bào vi khuẩn trong phân đoạn hòa tan và có thể được tinh chế thêm.

Ngoài các vi sinh vật nhân sơ, các vi sinh vật nhân chuẩn như nấm sợi hoặc nấm men cũng là các vật chủ tách dòng hoặc biểu hiện thích hợp cho các vectơ mã hóa kháng thể, bao gồm cả các chủng nấm và nấm men mà có các con đường glycosyl hóa đã "được làm tương thích với người", dẫn đến sự sản sinh kháng thể có kiểu glycosyl hóa của người một phần hoặc hoàn toàn. 22:1409-1414 (2004); và Li và đồng tác giả *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)).

Các tế bào chủ thích hợp để biểu hiện kháng thể được glycosyl hóa cũng có thể thu được từ các sinh vật đa bào (động vật không xương sống và động vật có xương sống). Ví dụ về các tế bào của động vật không xương sống bao gồm các tế bào thực vật và tế bào côn trùng. Nhiều chủng baculovirut khác nhau đã được nhận diện mà có thể được sử dụng kết hợp với các tế bào côn trùng, cụ thể là để chuyển nhiễm các tế bào *Spodoptera frugiperda*. Các môi trường nuôi cấy tế bào thực vật cũng có thể được sử dụng làm vật chủ (*ví dụ*, patent Mỹ số 5959177, 6040498, 6420548, 7125978, và 6417429, mô tả công nghệ PLANTIBODIES™ để sản xuất kháng thể trong các thực vật chuyển gen).

Các tế bào động vật có xương sống cũng có thể được sử dụng làm vật chủ. Ví dụ, các dòng tế bào động vật có vú mà được làm cho thích hợp để sinh trưởng trong huyền phù có thể là hữu ích. Các ví dụ khác về các dòng tế bào chủ của động vật có vú hữu ích là dòng CV1 ở thận khỉ được biến nạp bằng SV40 (COS-7); dòng tế bào thận phôi người (293 hoặc tế bào 293 như được mô tả, ví dụ, trong Graham và đồng tác giả, *J. Gen Virol.* 36:59, 1977); các tế bào thận chuột hang sơ sinh (BHK); các tế bào Sertoli của chuột (tế bào TM4 như được mô tả, ví dụ, trong Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251, (1980)); các tế bào thận của khỉ (CV1); các tế bào thận của khỉ xanh ở Châu Phi (VERO-76); các tế bào ung thư biểu mô cổ tử cung của người (HELA); các tế bào thận của chó (MDCK; các tế bào gan của chuột buffalo (BRL 3A); các tế bào phổi của người (W138); các tế bào gan của người (Hep G2); khối u vú của chuột (MMT 060562); các tế bào TRI, như được mô tả, *ví dụ*, trong Mather và đồng tác giả *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982); các tế bào MRC 5; và các tế bào FS4. Các dòng tế bào chủ động vật có vú hữu ích khác bao gồm các tế bào trứng chuột hang Trung Quốc (CHO), bao gồm các tế bào DHFR- CHO (Urlaub và đồng

tác giả, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); và các dòng tế bào u tủy như Y0, NS0 và Sp2/0. Để xem lại một số dòng tế bào chủ của động vật có vú thích hợp để sản xuất kháng thể, *ví dụ, xem* Yazaki và Wu, *Methods in Molecular Biology, Tập 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), trang 255-268 (2003).

Dược phẩm

Được đề xuất ở đây là dược phẩm và/hoặc dược phẩm chứa kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế và chất mang dược dụng.

Theo một số phương án, chất mang dược dụng tốt hơn là không độc đối với người nhận ở liều và nồng độ được sử dụng. Kháng thể được mô tả ở đây có thể được bào chế thành chế phẩm ở dạng rắn, bán rắn, lỏng hoặc khí. Ví dụ về các chế phẩm này bao gồm, không giới hạn ở, viên nén, viên nang, bột, hạt, mỡ, dung dịch, viên đạn, thuốc tiêm, dạng xông hít, gel, vi cầu và sol khí. Các chất mang dược dụng có thể bao gồm, tùy theo dạng bào chế mong muốn, các chất mang dược dụng không độc của chất pha loãng, mà là tá dược lỏng thường được sử dụng để bào chế dược phẩm để sử dụng cho động vật hoặc người. Trong một số phương án, dược phẩm này có thể chứa nguyên liệu bào chế để biến đổi, duy trì hoặc bảo quản, ví dụ, độ pH, độ thẩm thấu, độ nhớt, độ trong, màu sắc, độ đẳng trương, mùi, tính vô khuẩn, độ ổn định, tốc độ hòa tan hoặc giải phóng, sự hấp thu hoặc thấm của chế phẩm này.

Trong một số phương án, chất mang dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit amin (như glyxin, glutamin, asparagin, arginin hoặc lysin); chất kháng vi khuẩn; chất chống oxy hóa (như axit ascorbic, natri sulfit hoặc natri hydro-sulfit); chất đệm (như borat, bicacbonat, Tris-HCl, xitrat, phosphat hoặc axit hữu cơ khác); chất độn (như mannitol hoặc glyxin); chất tạo chelat (như axit etylendiamin tetraaxetic (EDTA)); chất tạo phức (như caffein, polyvinylpyrrolidon, beta-xyclodextrin hoặc hydroxypropyl-beta-xyclodextrin); chất độn; monosacarit; disacarit; và các hydrat cacbon khác (như glucoza, mannoza hoặc dextrin); protein (như albumin huyết thanh, gelatin hoặc globulin miễn dịch); chất tạo màu, tạo mùi thơm và pha loãng; chất nhũ hóa; polyme ưa nước (như polyvinylpyrrolidon); polypeptit khối lượng phân tử thấp; đối ion tạo muối (như natri); chất bảo quản (như benzalkonium clorua, axit benzoic, axit salixylic, thimerosal, rượu phenetylic, metylparaben, propylparaben, clohexidin, axit sorbic hoặc hydro peroxit); dung môi (như glyxerin, propylen glycol hoặc polyetylen glycol); rượu đường (như mannitol hoặc sorbitol); chất tạo huyền phù; chất hoạt động bề mặt hoặc chất làm 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); chất làm tăng độ trương (như halogenua kim loại kiềm, tốt hơn là natri hoặc kali clorua, mannitol sorbitol); tá dược lỏng phân phối; chất pha loãng; tá dược và/hoặc tá dược dược dụng. Các ví dụ khác về các chế phẩm thích hợp cho nhiều kiểu sử dụng khác nhau có thể được tìm thấy trong *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Pharmaceutical Press xuất bản lần thứ 22 (2013). Đối với đánh giá vắn tắt về các phương pháp phân phối thuốc, *xem*, Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990).

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô khuẩn đẳng trương, chứa nước hoặc không chứa nước mà có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm khuẩn và các chất tan mà làm cho chế phẩm đẳng trương với máu của người nhận dự kiến; và huyền phù vô khuẩn chứa nước hoặc không chứa nước mà có thể chứa chất tạo huyền phù, chất hòa tan, chất làm đặc, chất ổn định, và chất bảo quản.

Các chế phẩm có thể được tối ưu hóa để lưu lại và ổn định trong não hoặc hệ thần kinh trung ương. Khi một chất được sử dụng trong khoang sọ não, có thể mong muốn chất này được giữ trong khoang này, và không khuếch tán hoặc theo cách khác đi qua hàng rào máu não. Các kỹ thuật làm ổn định bao gồm liên kết chéo, chuyển hóa thành dạng đa phân tử, hoặc liên kết với nhóm như polyetylen glycol, polyacrylamit, chất mang protein trung tính, v.v. để đạt được sự tăng khối lượng phân tử.

Các kỹ thuật khác để làm tăng sự lưu giữ bao gồm bao bọc kháng thể, như kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, trong dụng cụ cấy có thể phân hủy sinh học hoặc có thể bị ăn mòn sinh học. Tốc độ giải phóng của dược chất được kiểm soát bởi tốc độ vận chuyển qua chất nền polyme, và sự phân hủy sinh học của dụng cụ cấy. Dụng cụ cấy có thể là hạt, tấm, miếng đắp, mảng, sợi, vi nang và tương tự và có thể có kích cỡ hoặc hình dạng bất kỳ phù hợp với vị trí chèn vào đã chọn. Các chế phẩm polyme có thể phân hủy sinh học mà có thể được sử dụng có thể là este hoặc ete hữu cơ, mà khi phân hủy tạo ra các sản phẩm phân hủy chấp nhận được về mặt sinh lý, bao gồm các monome. Anhydrit, amit, orthoeste hoặc các chất tương tự, tự chúng hoặc kết hợp với các monome khác, có thể được sử dụng. Các polyme này sẽ là các polyme ngưng tụ. Các polyme này có thể được liên kết chéo hoặc không được liên kết chéo. Đặc biệt được quan tâm là các polyme của các axit hydroxyaliphatic carboxylic, homo- hoặc copolyme, và các polysacarit. Được bao gồm trong số các polyeste được quan tâm là các polyme của axit D-lactic, axit L-lactic, axit

raxemic lactic, axit glycolic, polycaprolacton, và các hỗn hợp của chúng. Trong số các polysacarit được quan tâm là canxi alginat, và các xenluloza được tạo chức, cụ thể là carboxymetylxenluloza este được đặc trưng bởi tính chất không tan trong nước, khối lượng phân tử là khoảng 5 kD đến 500 kD, *v.v.*. Các hydrogel có thể phân hủy sinh học cũng có thể được sử dụng trong các dụng cụ cấy theo sáng chế. Hydrogel thường là các nguyên liệu copolyme, được đặc trưng bởi khả năng hút chất lỏng.

Liều dược phẩm

Kháng thể được đề xuất ở đây (và dược chất bổ sung bất kỳ) có thể được sử dụng bằng đường thích hợp bất kỳ, bao gồm sử dụng ngoài đường tiêu hóa, trong phổi, trong mũi, sử dụng trong tổn thương, trong não tủy, trong sọ, trong cột sống, trong bao hoạt dịch, nội tủy mạc, đường miệng, khu trú, hoặc xông hít. Truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm sử dụng trong cơ, trong tĩnh mạch dưới dạng truyền tĩnh mạch liều lớn hoặc bằng cách truyền liên tục trong một khoảng thời gian, sử dụng trong động mạch, trong khớp, trong màng bụng, hoặc sử dụng dưới da. Theo một số phương án, việc sử dụng là sử dụng trong tĩnh mạch Theo một số phương án, việc sử dụng là dưới da. Việc sử dụng liều có thể bằng đường thích hợp bất kỳ, *ví dụ*, bằng cách tiêm, như trong tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da, tùy thuộc một phần vào việc sử dụng này là trong thời gian ngắn hay lâu dài. Các lịch sử dụng liều khác nhau bao gồm, nhưng không giới hạn ở, một hoặc nhiều lần sử dụng ở nhiều thời điểm khác nhau, sử dụng bằng cách tiêm tĩnh mạch liều lớn, và truyền theo xung được đề xuất ở đây.

Các kháng thể được đề xuất ở đây có thể được bào chế, tạo liều, và được sử dụng theo cách phù hợp với thực hành điều trị tốt. Các yếu tố cần cân nhắc trong trường hợp này bao gồm rối loạn cụ thể đang được điều trị, động vật có vú cụ thể đang được điều trị, tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân của rối loạn, vị trí phân phối của hoạt chất, phương pháp sử dụng, lịch sử dụng thuốc, và các yếu tố khác mà những người thực hành y khoa đã biết. Kháng thể này không cần phải, nhưng tùy ý được bào chế với một hoặc nhiều chất được sử dụng hiện nay để phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn đang được xem xét. Lượng hữu hiệu của các chất khác này phụ thuộc vào lượng kháng thể có mặt trong chế phẩm, loại rối loạn hoặc phương pháp điều trị, và các yếu tố khác được bàn luận trên đây. Các chất này thường được sử dụng trong các liều giống nhau và bằng các đường sử dụng như được mô tả ở đây, hoặc từ khoảng 1 đến 99% các liều được mô tả ở đây, hoặc ở liều bất kỳ và bằng đường bất kỳ đã được xác định theo kinh nghiệm/lâm sàng là thích

hợp.

Các liều cho kháng thể kháng Sortilin cụ thể có thể được xác định theo kinh nghiệm ở các cá thể đã được kê một hoặc nhiều lần sử dụng kháng thể kháng Sortilin. Các cá thể được kê các liều tăng dần của kháng thể kháng Sortilin. Để đánh giá hiệu quả của kháng thể kháng Sortilin, triệu chứng lâm sàng của bất kỳ trong số các bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng theo sáng chế (*ví dụ*, bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, bệnh trầm cảm kéo dài, bệnh mạch máu xơ vữa động mạch, và triệu chứng không mong muốn của tình trạng lão hóa bình thường) có thể được theo dõi.

Để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh, liều thích hợp của kháng thể theo sáng chế (khi được sử dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất dược chất bổ sung khác) sẽ phụ thuộc vào loại bệnh cần được điều trị, loại kháng thể, mức độ trầm trọng và diễn biến của bệnh, cho dù là kháng thể được sử dụng vì mục đích phòng ngừa hay mục đích điều trị, liệu pháp trước đó, tiền sử lâm sàng của bệnh nhân và đáp ứng đối với kháng thể, và sự thận trọng của bác sĩ điều trị. Kháng thể này được sử dụng một cách thích hợp cho bệnh nhân trong một lần hoặc qua nhiều lần điều trị liên tục.

Tùy theo loại và mức độ nghiêm trọng của bệnh, khoảng 1 μg/kg đến 15 mg/kg (ví dụ, 0,1 mg/kg - 10 mg/kg) kháng thể có thể là liều ứng viên ban đầu để sử dụng cho bệnh nhân, dù, ví dụ, bằng một hoặc nhiều lần sử dụng riêng biệt, hoặc bằng cách truyền liên tục. Một liều hàng ngày điển hình có thể nằm trong khoảng từ 1 μg/kg đến 100 mg/kg hoặc cao hơn, phụ thuộc vào các yếu tố được đề cập trên đây. Để sử dụng lặp lại trong nhiều ngày hoặc dài hơn, tùy thuộc vào tình trạng này, việc điều trị thường được duy trì đến khi tác dụng ngăn chặn các triệu chứng bệnh mong muốn xảy ra. Một liều điển hình của kháng thể sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 mg/kg đến 10 mg/kg. Vì vậy, có thể sử dụng cho bệnh nhân một hoặc nhiều liều khoảng 0,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, 4,0 mg/kg hoặc 10 mg/kg (hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng). Các liều này có thể được sử dụng gián đoạn, ví dụ, hàng tuần hoặc mỗi ba tuần một lần (*ví dụ*, sao cho bệnh nhân này nhận được từ khoảng hai đến khoảng hai mươi, hoặc, *ví dụ*, khoảng sáu liều kháng thể). Trong một số phương án, tần suất sử dụng liều là ba lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, một lần mỗi ngày, một lần mỗi hai ngày, một lần mỗi tuần, một lần mỗi hai tuần, một lần mỗi bốn tuần, một lần mỗi

năm tuần, một lần mỗi sáu tuần, một lần mỗi bảy tuần, một lần mỗi tám tuần, một lần mỗi chín tuần, một lần mỗi mười tuần, hoặc một lần mỗi tháng, một lần mỗi hai tháng, một lần mỗi ba tháng hoặc dài hơn. Liều tấn công cao hơn ban đầu, sau đó là một hoặc nhiều liều thấp hơn có thể được sử dụng. Tuy nhiên, các phác đồ liều khác có thể là hữu ích. Tiến trình của liệu pháp này dễ dàng được theo dõi bằng các kỹ thuật và thử nghiệm thông thường.

Sử dụng trong điều trị

Theo một số khía cạnh, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc bệnh, rối loạn hoặc tổn thương. Kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị sự chết tế bào (*ví dụ*, sự chết tế bào thần kinh), bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, bệnh trầm cảm kéo dài, bệnh mạch máu xơ vữa động mạch, triệu chứng không mong muốn của tình trạng lão hóa bình thường, bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ kết hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh não úng thủy áp lực bình thường, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh Huntington, bệnh do protein tau, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, bệnh luput, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mạn tính, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh sốt rét, bệnh run vô căn, bệnh luput hệ thần kinh trung ương, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, bệnh thoái hóa đĩa đệm, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa hạch nền vỏ não, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, rối loạn tạo u hạt, bệnh u hạt, bệnh lão hóa, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, bệnh nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng huyết, bệnh nhiễm trùng mắt, bệnh nhiễm trùng toàn thân, các rối loạn viêm, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, rối loạn chuyển hóa, bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường typ 2, kháng insulin, tổn thương mô và mạch máu, tổn thương, và/hoặc một hoặc nhiều triệu chứng không mong muốn của tình trạng lão hóa bình thường.

Theo một số khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc bệnh, rối loạn hoặc tổn thương, bao gồm bước sử dụng cho cá thể cần điều trị lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế. Theo một số phương án, bệnh, rối loạn hoặc tổn thương này được chọn từ nhóm bao

gồm bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, bệnh sa sút trí tuệ, đột quỵ, bệnh Parkinson, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, bệnh thoái hóa võng mạc, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, bệnh tăng nhãn áp, bệnh đa xơ cứng, bệnh sốc nhiễm khuẩn, bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn, bệnh viêm khớp, và bệnh viêm xương khớp.

Một số khía cạnh của sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng các mức Progranulin ở cá thể cần điều trị, như trong não, máu, và/hoặc các cơ quan ngoại vi của cá thể này, bằng cách sử dụng cho cá thể này lượng hữu hiệu điều trị của một hoặc nhiều kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế. Các khía cạnh khác của sáng chế đề xuất các phương pháp làm tăng các mức ngoại bào của Progranulin, bằng cách cho một hoặc nhiều tế bào tiếp xúc với một hoặc nhiều kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế. Theo một số phương án, các mức Progranulin được gia tăng mà không làm giảm mức Sortilin tế bào. Các khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm mức Sortilin tế bào ở cá thể cần điều trị, như trong não và/hoặc các cơ quan ngoại vi của cá thể này, bằng cách sử dụng cho cá thể này lượng hữu hiệu điều trị của một hoặc nhiều kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế. Các khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm mức Sortilin tế bào của một hoặc nhiều tế bào, bao gồm cho một hoặc nhiều tế bào tiếp xúc với một hoặc nhiều kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế.

Các khía cạnh khác của sáng chế đề xuất các phương pháp làm tăng nồng độ hữu hiệu của Progranulin và/hoặc làm giảm các nồng độ hữu hiệu của neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền neurotrophin, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*.), neurotensin, p75, tiền peptit Sortilin (Sort-pro), protein tiền thân của amyloid (APP), peptit A beta, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), apolipoprotein E (APOE), PCSK9, và protein kết hợp thụ thể (RAP) ở cá thể cần điều trị, bằng cách sử dụng cho cá thể này lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế để ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*.), neurotensin, p75, tiền peptit Sortilin (Sort-pro), protein tiền thân của amyloid (APP), peptit A beta, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), apolipoprotein E (APOE), và/hoặc protein kết hợp thụ thể (RAP).

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*.), neurotensin, p75, tiền peptit Sortilin (Sort-pro), protein tiền thân của amyloid (APP), peptit A beta, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), apolipoprotein E (APOE), PCSK9, và/hoặc protein kết hợp thụ thể (RAP); cũng như một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin, Progranulin, neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, v.v..), neurotensin, p75, tiền peptit Sortilin (Sort-pro), protein tiền thân của amyloid (APP), peptit A beta, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), apolipoprotein E (APOE), và/hoặc protein kết hợp thụ thể (RAP) ở cá thể bằng cách sử dụng cho cá thể này lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế.

Theo một số khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc bệnh, rối loạn hoặc tổn thương, bao gồm bước sử dụng cho cá thể cần điều trị lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế.

Như được bộc lộ ở đây, kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, bệnh trầm cảm kéo dài, bệnh mạch máu xơ vữa động mạch, triệu chứng không mong muốn của tình trạng lão hóa bình thường, bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh não úng thủy áp lực bình thường, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh Huntington, bệnh do protein tau, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, bệnh luput, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mạn tính, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh sốt rét, bệnh run vô căn, bệnh luput hệ thần kinh trung ương, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, bệnh thoái hóa đĩa đệm, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa hạch nền vỏ não, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, rối loạn tạo u hạt, bệnh u hạt, bệnh lão hóa, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, bệnh nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng huyết, bệnh nhiễm trùng mắt, bệnh nhiễm trùng toàn

thân, các rối loạn viêm, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, rối loạn chuyển hóa, bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường typ 2 kháng insulin, tổn thương mô và mạch máu, tổn thương, và một hoặc nhiều triệu chứng không mong muốn của tình trạng lão hóa bình thường.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp phòng ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, bệnh trầm cảm kéo dài, bệnh mạch máu xơ vữa động mạch, triệu chứng không mong muốn của tình trạng lão hóa bình thường, bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh não úng thủy áp lực bình thường, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh Huntington, bệnh do protein tau, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, bệnh luput, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mạn tính, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh sốt rét, bệnh run vô căn, bệnh luput hệ thần kinh trung ương, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, bệnh thoái hóa đĩa đệm, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa hạch nền vỏ não, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, rối loạn tạo u hạt, bệnh u hạt, bệnh lão hóa, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, bệnh nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng huyết, bệnh nhiễm trùng mắt, bệnh nhiễm trùng toàn thân, các rối loạn viêm, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, rối loạn chuyển hóa, bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường typ 2 kháng insulin, tổn thương mô và mạch máu, tổn thương, và một hoặc nhiều triệu chứng không mong muốn của tình trạng lão hóa bình thường, ở cá thể cần điều trị bằng cách sử dụng cho cá thể này lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế để: (i) ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*), neurotensin, p75, tiền peptit Sortilin (Sort-pro), protein tiền thân của amyloid (APP), peptit A beta, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), apolipoprotein E (APOE), và/hoặc protein kết hợp thụ thể (RAP); và/hoặc (ii) ức chế một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin, Progranulin, neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*.), neurotensin, p75, tiền peptit Sortilin (Sort-pro), protein tiền thân của amyloid (APP), peptit A beta, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), apolipoprotein E

(APOE), và/hoặc protein kết hợp thụ thể (RAP). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp gây ra sự lành vết thương ở cá thể cần điều trị bằng cách sử dụng cho cá thể này lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp tăng cường sự sống sót tế bào, như sự sống sót của tế bào thần kinh, bằng cách sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế để ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*.), neurotensin, p75, protein tiền thân của amyloid (APP), và peptit A beta,. Kháng thể kháng Sortilin có thể được sử dụng cho tế bào *in vitro* để tăng cường sự sống sót tế bào. Theo cách khác, kháng thể kháng Sortilin có thể được sử dụng *in vivo* (*ví dụ*, bằng cách sử dụng kháng thể này cho cá thể) để tăng cường sự sống sót tế bào.

Theo một số khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp ức chế một hoặc nhiều trong số bệnh viêm thần kinh, bệnh lý sợi trục được đặc trưng ở sự phát triển sợi trục ngắn và sự phân nhánh bất thường, sự hoạt hóa tế bào vi thần kinh đệm, và phản ứng viêm, bao gồm bước sử dụng cho cá thể này lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế.

Sáng chế đề xuất các phương pháp ức chế bệnh viêm thần kinh, bệnh lý sợi trục được đặc trưng ở sự phát triển sợi trục ngắn và sự phân nhánh bất thường, sự hoạt hóa tế bào vi thần kinh đệm, và phản ứng viêm và thúc đẩy sự lành vết thương, sự tự thực bào và thải trừ các protein kết tụ bằng cách sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế để ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*.), neurotensin, p75, protein tiền thân của amyloid (APP), và peptit A beta. Kháng thể kháng Sortilin có thể được sử dụng cho các tế bào *in vitro*. Theo cách khác, kháng thể kháng Sortilin có thể được sử dụng *in vivo* (*ví dụ*, bằng cách sử dụng kháng thể này cho cá thể).

Theo một số khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp thúc đẩy một hoặc nhiều trong số sự lành vết thương, sự tự thực bào, và sự thải trừ các protein kết tụ, bao gồm bước sử dụng cho cá thể này lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế.

Theo một số khía cạnh, được đề xuất ở đây là phương pháp phòng ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc bệnh viêm khớp, bao gồm bước sử dụng cho cá thể

này lượng hữu hiệu điều trị của kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp làm giảm sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm bằng cách sử dụng cho cá thể cần điều trị kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm được chọn từ IL-6, IL12p70, IL12p40, IL-1β, TNF-α, CXCL1, CCL2, CCL3, CCL4, và CCL5. Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm kháng thể kháng Sortilin chứa hai hoặc nhiều kháng thể kháng Sortilin.

Bệnh sa sút trí tuệ.

Bệnh sa sút trí tuệ là hội chứng không cụ thể (*nghĩa là*, tập hợp các dấu hiệu và triệu chứng) mà thể hiện ở dạng mất khả năng nhận thức chung nghiêm trọng ở người chưa bị sa sút trước đây, vượt quá điều có thể dự đoán từ tình trạng lão hóa bình thường. Bệnh sa sút trí tuệ có thể là không thay đổi do tổn thương toàn bộ não đặc biệt. Theo cách khác, bệnh sa sút trí tuệ có thể phát triển, gây ra sự suy giảm dài hạn do tổn thương hoặc bệnh trong cơ thể. Mặc dù bệnh sa sút trí tuệ phổ biến hơn nhiều trong quần thể người già, nó cũng có thể xảy ra trước độ tuổi 65. Các vùng nhận thức bị ảnh hưởng bởi bệnh sa sút trí tuệ bao gồm, không giới hạn ở, trí nhớ, khoảng chú ý, ngôn ngữ và khả năng giải quyết vấn đề. Nói chung, các triệu chứng phải xuất hiện trong ít nhất là sáu tháng trước khi cá thể được chẩn đoán mắc bệnh sa sút trí tuệ.

Các dạng ví dụ của bệnh sa sút trí tuệ bao gồm, không giới hạn ở, bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, chứng mất trí nhớ ngữ nghĩa, và bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy.

Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ và/hoặc điều trị bệnh sa sút trí tuệ. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể gây ra một hoặc nhiều hoạt tính Progranulin ở cá thể mắc bệnh sa sút trí tuệ (*ví dụ*, hoạt tính dinh dưỡng thần kinh và/hoặc hoạt tính sống sót trên nơron, và hoạt tính chống viêm.

Bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương.

Bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương (FTD) là tình trạng do sự hủy hoại tiến triển thùy trán của não. Theo thời gian, sự thoái hóa này có thể tiến tới thùy thái dương. Chỉ xếp thứ hai sau bệnh Alzheimer (AD) về mức độ phổ biến, FTD chiếm 20% ca mắc bệnh sa sút trí tuệ trước tuổi già. Các dấu hiệu lâm sàng của FTD bao gồm suy giảm trí nhớ nhẹ, hành vi bất thường, thay đổi nhân cách, và suy giảm ngôn ngữ (Cruts, M. & Van

Broeckhoven, C., *Trends Genet.* 24:186-194 (2008); Neary, D., *và đồng tác giả*, *Neurology* 51:1546-1554 (1998); Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K. & Hodges, J. R., *Neurology* 58:1615-1621 (2002)).

Tỷ lệ đáng kể các ca FTD bị di truyền theo kiểu di truyền theo gen trội, nhưng ngay cả trong một gia đình, các triệu chứng có thể thay đổi từ FTD với rối loạn hành vi, đến mất ngôn ngữ nguyên phát tiến triển, đến thoái hóa hạch nền vỏ não. FTD, giống như hầu hết các bệnh thoái hóa thần kinh, có thể được đặc trưng bởi sự có mặt bệnh lý của các khối kết tụ protein đặc hiệu ở não mắc bệnh. Về mặt mô học, các mô tả đầu tiên về FTD nhận biết sự xuất hiện của các tích tụ bên trong nơron của protein Tau được hyperphosphoryl hóa trong đám rối sợi thần kinh hoặc thể Pick. Vai trò gây bệnh đối với protein Tau kết hợp vi ống được chứng minh bằng việc xác định được các đột biến trong gen mã hóa protein Tau ở một số gia đình (Hutton, M., *và đồng tác giả*, *Nature* 393:702-705 (1998). Tuy nhiên, phần lớn các não mắc FTD không thể hiện sự tích tụ Tau được hyperphosphoryl hóa mà thể hiện khả năng phản ứng miễn dịch với ubiquitin (Ub) và protein liên kết TAR ADN (TDP43) (Neumann, M., *và đồng tác giả*, *Arch. Neurol.* 64:1388-1394 (2007)). Phần lớn các ca FTD có thể vùi Ub (FTD-U) được chỉ ra là mang đột biến trong gen Progranulin.

Các đột biến progranulin gây ra sự thiếu hụt đơn bội và được biết là có mặt trong gần 50% các ca FTD có tính gia đình, làm cho đột biến Progranulin trở thành yếu tố đóng góp di truyền chính cho FTD. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng, đặc điểm dị hợp tử mất chức năng của đột biến Progranulin chỉ ra rằng ở các cá thể khỏe mạnh, sự biểu hiện Progranulin đóng vai trò quan trọng, phụ thuộc liều, trong việc bảo vệ các cá thể khỏe mạnh khỏi sự phát triển của FTD. Theo đó, việc tăng các mức Progranulin bằng cách ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị FTD.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị FTD. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính Sortilin ở cá thể mắc FTD.

Bệnh Alzheimer

Bệnh Alzheimer (AD) là dạng phổ biến nhất của bệnh sa sút trí tuệ. Không có phương pháp chữa khỏi cho bệnh này, bệnh ngày càng nặng lên, và cuối cùng dẫn đến tử vong. Thông thường nhất, AD được chẩn đoán ở người hơn 65 tuổi. Tuy nhiên, bệnh

Alzheimer dạng khởi phát sớm, ít phổ biến hơn có thể xảy ra sớm hơn nhiều.

Các triệu chứng chung của bệnh Alzheimer bao gồm, các triệu chứng hành vi, như các khó khăn trong việc nhớ các sự kiện hiện tại; các triệu chứng về nhận thức, lú lẫn, khả năng kích động và gây hấn, thay đổi tâm trạng nhanh chóng, có vấn đề với ngôn ngữ, và mất trí nhớ lâu dài. Khi bệnh phát triển, các chức năng cơ thể bị mất, cuối cùng dẫn đến tử vong. Bệnh Alzheimer phát triển trong lượng thời gian chưa biết và thay đổi trước khi trở nên rõ ràng hoàn toàn, và nó có thể phát triển mà không chẩn đoán được trong nhiều năm.

Đã chỉ ra là Sortilin liên kết với protein tiền thân của amyloid (APP) và enzym xử lý APP BACE1. Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin là các tương tác này có liên quan đến bệnh Alzheimer. Theo đó, và không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết tin rằng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế các tương tác này và ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị bệnh Alzheimer ở cá thể cần điều trị.

Theo một số phương án, và không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà ức chế sự tương tác giữa Sortilin và các neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*), p75, protein tiền thân của amyloid (APP), và/hoặc peptit A beta, hoặc ức chế một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin có thể được sử dụng để ức chế, làm giảm nguy cơ của hoặc điều trị bệnh Alzheimer ở cá thể cần điều trị.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh Alzheimer. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính Sortilin ở cá thể mắc bệnh Alzheimer.

Bệnh sa sút trí tuệ mạch máu

Bệnh sa sút trí tuệ mạch máu (VaD) là tình trạng kém đi tăng tiến khó thấy của trí nhớ và các chức năng nhận thức khác mà được cho là do bệnh mạch máu não (bệnh của mạch máu trong não). Bệnh mạch máu não là sự thay đổi tăng tiến trong mạch máu (hệ mạch) trong não (cerebrum). Thay đổi về mạch phổ biến nhất liên quan đến tuổi là sự tích tụ cholesterol và các chất khác trong thành mạch máu. Điều này dẫn đến sự dày hóa và làm cứng thành mạch, cũng như làm hẹp mạch máu, mà có thể dẫn đến sự giảm hoặc thậm chí làm ngừng hoàn toàn dòng máu đến các vùng não được cung cấp bởi động mạch bị ảnh

hưởng. Bệnh nhân mắc bệnh sa sút trí tuệ mạch máu thường thể hiện các triệu chứng tương tự với bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer (AD). Tuy nhiên, các thay đổi liên quan trong não không phải do bệnh lý AD mà do dòng máu bị giảm kéo dài trong não, thậm chí gây ra bệnh sa sút trí tuệ. VaD được xem là một trong các typ phổ biến nhất của bệnh sa sút trí tuệ ở người lớn tuổi. Các triệu chứng của VaD bao gồm khó khăn với việc ghi nhớ, khó khăn với việc tổ chức và giải quyết các vấn đề phức tạp, suy nghĩ chậm, xao nhãng hoặc "đãng trí", khó khăn trong việc tìm kiếm từ vựng trong trí nhớ, các thay đổi tâm trạng hoặc hành vi như bệnh trầm cảm, khả năng bị kích động, hoặc thờ ơ, và ảo giác hoặc ảo tưởng.

Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin, hoặc một hoặc nhiều tương tác giữa Sortilin và Progranulin, neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*), neurotensin, lipoprotein lipaza, apolipoprotein AV, và/hoặc protein kết hợp thụ thể liên quan đến bệnh sa sút trí tuệ mạch máu. Theo đó, và không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết tin rằng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà ức chế sự tương tác giữa Sortilin và neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*), neurotensin, p75, tiền peptit Sortilin (Sort-pro), protein tiền thân của amyloid (APP), peptit A beta, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), apolipoprotein E (APOE), và/hoặc protein kết hợp thụ thể (RAP); hoặc ức chế một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin có thể được sử dụng để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ mắc hoặc điều trị bệnh sa sút trí tuệ mạch máu ở cá thể cần điều trị.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ mắc và/hoặc điều trị VaD. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính Sortilin ở cá thể mắc VaD.

Bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, và bệnh trầm cảm kéo dài

Như được sử dụng ở đây, bệnh loạn dưỡng võng mạc đề cập đến bệnh hoặc tình trạng bất kỳ liên quan đến sự thoái hóa của võng mạc. Các bệnh hoặc tình trạng này có thể dẫn đến mất thị lực hoặc mù hoàn toàn.

Như được sử dụng ở đây, bệnh động kinh còn bao gồm cơn động kinh, và đề cập

đến triệu chứng thoáng qua của hoạt động nơron đồng bộ hoặc quá mức bất thường trong não. Tác động bên ngoài có thể mạnh như là chuyển động đập mạnh hoang dại hoặc nhẹ như là mất nhận thức ngắn hạn. Bệnh động kinh có thể biểu hiện dưới dạng thay đổi về trạng thái tinh thần, các chuyển động co giật hoặc co cứng, co quắp, và nhiều triệu chứng tinh thần khác nhau khác.

Tổn thương não do chấn thương (TBI), cũng có thể được biết là các tổn thương trong sọ. Tổn thương não do chấn thương xảy ra khi lực bên ngoài gây tổn thương cho não theo cách gây chấn thương. Tổn thương não do chấn thương có thể được phân loại dựa trên mức độ nghiêm trọng, cơ chế (tổn thương đầu đóng kín hoặc lọt qua), hoặc các dấu hiệu khác (*ví dụ*, xuất hiện ở vị trí cụ thể hoặc qua một vùng rộng).

Tổn thương tủy sống (SCI) bao gồm tổn thương bất kỳ cho tủy sống mà bị gây ra bởi chấn thương thay vì bệnh. Tùy vào chỗ mà tủy sống và rễ thần kinh bị tổn thương, các triệu chứng có thể thay đổi rất nhiều, từ đau đến liệt. Tổn thương tủy sống được mô tả ở nhiều mức "không hoàn toàn" khác nhau, có thể thay đổi từ không có tác động lên bệnh nhân đến tổn thương "hoàn toàn" có nghĩa là mất hoàn toàn chức năng.

Bệnh trầm cảm kéo dài (LTD) là sự giảm phụ thuộc hoạt động của hiệu quả của các xynap thần kinh kéo dài nhiều giờ hoặc lâu hơn sau khi kích thích được tạo mẫu kéo dài. Bệnh trầm cảm kéo dài có thể xảy ra trong nhiều vùng của hệ thần kinh trung ương với các cơ chế thay đổi phụ thuộc vào vùng não và tiến trình phát triển. Bệnh trầm cảm kéo dài có thể xảy ra trong hồi hải não, tiểu não và trong nhiều loại nơron khác nhau giải phóng nhiều chất dẫn truyền thần kinh khác nhau. Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, được cho là bệnh trầm cảm kéo dài có thể là do sự thoái hóa thần kinh, bệnh sa sút trí tuệ, và bệnh Alzheimer.

Đã được chỉ ra là tiền neurotrophins (*ví dụ*, tiền- neurotrophin-4/5, neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, *v.v.*) đóng vai trò trong bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống và bệnh trầm cảm kéo dài.

Theo đó, và không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế ức chế sự tương tác giữa Sortilin và neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*); hoặc ức chế một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin có thể được sử dụng để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ của, hoặc điều trị bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, tổn thương não do chấn thương, tổn thương

tủy sống, và/hoặc bệnh trầm cảm kéo dài ở cá thể cần điều trị.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, và/hoặc bệnh trầm cảm kéo dài. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin ở cá thể mắc bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, và/hoặc bệnh trầm cảm kéo dài.

Bệnh mạch máu xơ vữa

Như được sử dụng ở đây, "bệnh mạch máu xơ vữa" "ASVD," và "bệnh xơ vữa động mạch" được sử dụng thay thế cho nhau và đề cập đến tình trạng bất kỳ, trong đó thành động mạch dày lên do sự tích tụ các chất béo như cholesterol, lipit, và triglycerit. Bệnh xơ vữa động mạch bao gồm, không giới hạn ở, bệnh, rối loạn, tình trạng liên quan đến ASVD bất kỳ, bao gồm không giới hạn ở, chứng nghẽn mạch huyết khối, đột quỵ, bệnh thiếu máu cục bộ, chứng nhồi máu, chứng huyết khối mạch vành, tình trạng nhồi máu cơ tim (*ví dụ*, cơn đau tim), và tình trạng khập khiễng.

Như được bộc lộ ở đây, protein Sortilin theo sáng chế tham gia vào việc điều hòa lipit, bằng cách liên kết với các protein kết hợp lipit, như protein kết hợp thụ thể, lipoprotein lipaza và apopolipoprotein APOA5 và APOE.

Theo đó, và không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin là kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà ức chế sự tương tác giữa Sortilin và lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), apolipoprotein E (APOE), và/hoặc protein kết hợp thụ thể (RAP); hoặc ức chế một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin có thể được sử dụng để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ mắc, hoặc điều trị một hoặc nhiều bệnh xơ vữa động mạch ở cá thể cần điều trị.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh xơ vữa động mạch. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin ở cá thể mắc bệnh xơ vữa động mạch.

Triệu chứng không mong muốn của sự lão hóa

Như được sử dụng ở đây, các triệu chứng không mong muốn của sự lão hóa bao gồm, không giới hạn ở, mất trí nhớ, thay đổi hành vi, bệnh sa sút trí tuệ, bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa võng mạc, bệnh xơ vữa động mạch, mất thính giác, và phá vỡ tế bào.

Theo một số phương án, và không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*), neurotensin, p75, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), và/hoặc protein kết hợp thụ thể (RAP); hoặc ức chế một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin có thể được sử dụng để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ mắc, hoặc điều trị một hoặc nhiều triệu chứng không mong muốn của sự lão hóa.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị một hoặc nhiều triệu chứng không mong muốn của sự lão hóa. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin ở cá thể có một hoặc nhiều triệu chứng không mong muốn của sự lão hóa.

Bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS).

Như được sử dụng ở đây, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS) hoặc bệnh nơron vận động hoặc bệnh Lou Gehrig được sử dụng thay thế lẫn nhau và đề cập đến bệnh suy nhược với nguyên nhân gây bệnh khác nhau được đặc trưng bởi tình trạng yếu tăng tiến mạnh, bệnh teo cơ và bệnh rung cơ cục bộ, chứng co cứng cơ, nói khó khăn (bệnh loạn vận ngôn), khó nuốt (khó nuốt), và khó thở (thở khó).

Tình trạng không đủ sản phẩm gen để biểu hiện PGRN do đột biến gây mất chức năng ở gen *GRN* gây ra sự giảm mức PGRN trong CSF và là nguyên nhân của sự phát triển bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương (FTD) với bệnh lý TDP-43 (Sleegers *và đồng tác giả*, (2009) Ann Neurol 65:603; Smith *và đồng tác giả*, (2012) Am J Hum Genet 90:1102). TDP-43 cũng đã được xác định là protein bệnh học chính trong ALS, gợi ý sự tương đồng giữa ALS và FTD.

Ví dụ, hơn hai mươi đột biến trội trong TDP-43 đã được xác định ở các bệnh nhân mắc ALS tản phát hoặc có tính gia đình (Lagier-Tourenne *và đồng tác giả*, (2009) Cell 136:1001) và các khối kết tụ dương TDP-43 được phát hiện thấy ở gần 95% các ca ALS (Prasad *và đồng tác giả*, (2019) Front Mol Neurosci 12:25). Ngoài ra, các gen nguy cơ ALS, như MOBP, C9ORF72, MOBKL2B, NSF và FUS, cũng có thể gây ra FTD (Karch *và đồng tác giả*, (2018) JAMA Neurol 75:860). Ngoài ra, cả hai đột biến PGRN và C9ORF72 đều liên quan đến sự hoạt hóa vi thần kinh đệm bất thường, mà có thể là một

bệnh lý phổ biến khác của FTD và ALS (Haukedal *và đồng tác giả*, (2019) J Mol Biol 431:1818). Bằng chứng khác cũng gợi ý là ALS và FTD là các tình trạng có mối liên quan gần, với các đặc điểm về lâm sàng, bệnh học thần kinh, di truyền trùng nhau (Weishaupt *và đồng tác giả*, (2016) Trends Mol Med 22:769; McCauley *và đồng tác giả*, (2018) Acta Neuropathol 137:715). Các kết quả này cùng gợi ý là có thể có lợi nếu sử dụng cho cả hai bệnh các phương pháp điều trị chung và biến dị di truyền PGRN đóng vai trò là tác nhân biến đổi diễn biến bệnh ALS.

Theo một số phương án, và không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*), neurotensin, p75, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), và/hoặc protein kết hợp thụ thể (RAP); hoặc ức chế một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị một hoặc nhiều triệu chứng không mong muốn của ALS.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh ALS. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin ở cá thể mắc ALS.

Bệnh trầm cảm

Như được sử dụng ở đây, bệnh trầm cảm hoặc, rối loạn trầm cảm nặng (major depressive disorder: MDD), trầm cảm bệnh lý, bệnh trầm cảm nặng, bệnh trầm cảm đơn cực, rối loạn đơn cực, bệnh trầm cảm tái phát hoặc rối loạn trầm cảm kinh niên, được sử dụng thay thế lẫn nhau và đề cập đến rối loạn tâm thần đặc trưng bởi các giai đoạn chán nản mọi thứ kèm theo kém tự tin và mất sự thích thú hoặc hài lòng trong tất cả các hoạt động mà bình thường vẫn yêu thích.

Theo đó và không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế mà ức chế sự tương tác giữa Sortilin và Progranulin, neurotrophin theo sáng chế (*ví dụ*, tiền neurotrophin, tiền neurotrophin-3, tiền neurotrophin-4/5, tiền NGF, tiền BDNF, neurotrophin-3, neurotrophin-4/5, NGF, BDNF, *v.v.*), neurotensin, p75, lipoprotein lipaza (LpL), apolipoprotein AV (APOA5), và/hoặc protein kết hợp thụ thể (RAP); hoặc ức chế một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin có thể được sử dụng để ngăn

ngừa hoặc điều trị một hoặc nhiều triệu chứng không mong muốn của bệnh trầm cảm..

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh trầm cảm. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin ở cá thể mắc bệnh trầm cảm.

Bệnh Parkinson

Bệnh Parkinson, mà có thể được gọi là hội chứng liệt rung parkinson vô căn hoặc nguyên phát hoặc hội chứng cứng cơ cử động chậm chạp (HRS), hoặc chứng liệt rung, là rối loạn thoái hóa thần kinh não ảnh hưởng đến sự điều khiển hệ vận động. Sự chết tế bào sản sinh dopamin tăng dần trong não dẫn đến các triệu chứng chính của bệnh Parkinson. Bệnh Parkinson chủ yếu được chẩn đoán ở người trên 50 tuổi. Bệnh Parkinson là bệnh vô căn (chưa biết nguyên nhân) ở hầu hết bệnh nhân. Tuy nhiên, các yếu tố di truyền cũng đóng vai trò ở bệnh này.

Các triệu chứng của bệnh Parkinson bao gồm, không giới hạn ở, run bàn tay, cánh tay, chân, hàm và mặt, co cứng cơ ở chi và thân, cử động chậm (vận động chậm), mất cân bằng tư thế, đi bộ khó khăn, các vấn đề về thần kinh-tâm thần, thay đổi về lời nói và hành vi, bệnh trầm cảm, lo lắng, đau, loạn thần, bệnh sa sút trí tuệ, ảo giác, và các vấn đề về giấc ngủ.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh Parkinson. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể gây ra một hoặc nhiều hoạt tính Progranulin ở cá thể mắc bệnh Parkinson. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin ở cá thể mắc bệnh Parkinson.

Bệnh Huntington

Bệnh Huntington (HD) là bệnh thoái hóa thần kinh di truyền gây ra bởi đột biến di truyền trội theo nhiễm sắc thể thường trong gen Huntingtin (HTT). Sự mở rộng đoạn lặp bộ ba xytokin-adenin-guanin (CAG) trong gen Huntingtin gây ra sự sản sinh dạng đột biến của protein Huntingtin (Htt) được mã hóa bởi gen này. Protein Huntingtin đột biến (mHtt) này là độc và góp phần vào sự chết nơron. Các triệu chứng của bệnh Huntington xuất hiện phổ biến nhất trong độ tuổi từ 35 đến 44, mặc dù chúng có thể xuất hiện ở độ tuổi bất kỳ.

Các triệu chứng của bệnh Huntington, bao gồm, không giới hạn ở, các vấn đề về điều khiển vận động, cử động giật giật, các cử động ngẫu nhiên (chứng múa giật), cử động

mắt bất thường, giữ thăng bằng kém, động kinh, khó nhai, khó nuốt, các vấn đề về nhận thức, thay đổi lời nói, suy giảm trí nhớ, khó suy nghĩ, chứng mất ngủ, mệt mỏi, sa sút trí tuệ, thay đổi nhân cách, trầm cảm, lo lắng và hành vi cưỡng bức.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh Huntington. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể gây ra một hoặc nhiều hoạt tính Progranulin ở cá thể mắc bệnh Huntington. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin ở cá thể mắc bệnh Huntington.

Bệnh do protein Tau

Bệnh do protein Tau hoặc bệnh do Tau là một nhóm bệnh thoái hóa thần kinh gây ra bởi sự kết tụ protein tau kết hợp với vi ống bên trong não. Bệnh Alzheimer (AD) là bệnh do protein tau được biết rõ nhất, và liên quan đến sự tích tụ protein tau trong nơron ở dạng các đám rối sợi thần kinh không hòa tan (NFTs). Bệnh và rối loạn do protein tau khác bao gồm bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh sa sút trí tuệ chấn thương não (bệnh não chấn thương mạn tính), bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương và hội chứng liệt rung parkinson liên kết với nhiễm sắc thể 17, bệnh Lytico-Bodig (phức hợp Parkinson-bệnh sa sút trí tuệ của Guam), bệnh sa sút trí tuệ đám rối chiếm ưu thế, u thần kinh đệm hạch và u tế bào hạch, u màng não mạch não, viêm não xơ hóa bán cấp tiến triển, bệnh não do nhiễm chì, bệnh xơ cứng củ, bệnh Hallervorden-Spatz, bệnh lý do tích tụ lipofuscin , bệnh Pick, bệnh thoái hóa vỏ não hạch đáy, bệnh hạt ưa bạc (AGD), bệnh Huntington, và bệnh thoái hóa thùy trán thái dương.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế, có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh do protein tau. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể gây ra một hoặc nhiều hoạt tính Progranulin ở cá thể mắc bệnh do protein tau. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin ở cá thể mắc bệnh do protein tau.

Bệnh đa xơ cứng.

Bệnh đa xơ cứng (MS) cũng có thể được gọi là bệnh xơ cứng rải rác hoặc bệnh viêm não tủy rải rác. MS là bệnh viêm, trong đó bao myelin béo bao quanh sợi trục của não và tủy sống bị phá hủy, dẫn đến sự mất myelin và tạo sẹo cũng như nhiều dấu hiệu và triệu chứng.

Các triệu chứng của MS bao gồm, không giới hạn ở, các thay đổi về cảm giác, như mất sự nhạy cảm hoặc ngứa; cảm giác kim châm hoặc cảm giác kiến bò, như giảm cảm giác và dị cảm; yếu cơ; chứng giật rung; co thắt cơ; khó cử động; khó phối hợp và thăng bằng, như mất điều hòa; các vấn đề về khả năng nói, như loạn vận ngôn, hoặc nuốt, như khó nuốt; các vấn đề về thị giác, như rung giật nhãn cầu, viêm dây thần kinh thị giác bao gồm đom đóm mắt, và song thị; mỏi; đau cấp tính và mãn tính; và các khó chịu ở bàng quang và ruột; suy giảm nhận thức ở nhiều mức độ khác nhau; các triệu chứng cảm xúc của bệnh trầm cảm hoặc tâm trạng không ổn định; hiện tượng Uhthoff, là tình trạng trầm trọng của các triệu chứng còn lại do tiếp xúc với nhiệt độ môi trường cao hơn bình thường; và dấu hiệu Lhermitte, là cảm giác có điện chạy dọc lưng khi gập cổ.

Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh đa xơ cứng. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể gây ra một hoặc nhiều hoạt tính Progranulin ở cá thể mắc bệnh đa xơ cứng. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin ở cá thể mắc bệnh đa xơ cứng.

Bệnh tăng nhãn áp và thoái hóa điểm vàng

Bệnh tăng nhãn áp mô tả, không giới hạn ở, nhóm các bệnh được đặc trưng bởi thần kinh thị giác bị tổn thương dẫn đến mất thị lực và mù. Bệnh tăng nhãn áp thường bị gây ra bởi sự tăng áp suất dịch lỏng (= áp suất trong ổ mắt) trong buồng trước bên dưới giác mạc. Bệnh tăng nhãn áp gây ra sự mất liên tiếp các tế bào hạch võng mạc, các tế bào này là quan trọng đối với thị lực. Bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi thường ảnh hưởng đến người già và chủ yếu gây ra mất thị lực ở điểm vàng, và trường trung tâm của thị giác. Bệnh thoái hóa điểm vàng gây ra, không giới hạn ở, drusen (một loại chất thải ở mắt), thay đổi sắc tố, tầm nhìn bị méo, xuất huyết mắt, teo, thị lực giảm, tầm nhìn mờ, điểm tối trung tâm, khả năng nhìn màu giảm và sự nhạy với độ tương phản giảm.

Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ và/hoặc điều trị bệnh tăng nhãn áp và thoái hóa điểm vàng. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể gây ra một hoặc nhiều hoạt tính Progranulin ở cá thể mắc bệnh tăng nhãn áp hoặc thoái hóa điểm vàng. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin ở cá thể mắc bệnh tăng nhãn

áp hoặc thoái hóa điểm vàng.

Bệnh thoái hóa đĩa đệm (DDD)

Bệnh thoái hóa đĩa đệm (DDD) mô tả, không giới hạn ở, nhóm bệnh trong đó đĩa giữa các đốt sống (IVD) trải qua các thay đổi về hình thái cũng như cơ sinh học rộng, và thường biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân là đau lưng dưới. Các đĩa đệm thoái hóa thường thể hiện sụn liên kết thoái hóa và các cụm tế bào sụn thoái hóa, cho thấy cần sửa chữa. Tình trạng viêm có thể có hoặc không. Phát hiện bệnh lý ở DDD bao gồm nhô ra, khuyết eo đốt sống, và/hoặc sai khớp nhẹ ở cột sống (trượt đốt sống ra trước) và hẹp cột sống.

Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ và/hoặc điều trị bệnh DDD. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể gây ra một hoặc nhiều hoạt tính Progranulin ở cá thể mắc DDD. Theo một số phương án, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể điều hòa một hoặc nhiều hoạt tính của Sortilin ở cá thể mắc DDD.

Đau

Đau mô tả, không giới hạn ở, bệnh đau thần kinh do tổn thương thần kinh, ví dụ, do chấn thương hoặc bệnh. Tổn thương này có thể bao gồm tổn thương thần kinh ngoại vi và/hoặc tủy sống. Chất đối vận Sortilin đã được chỉ ra là làm giảm bệnh đau thần kinh. (Richner M *và đồng tác giả* (2019) *Sci. Adv.* 5: eaav9946.)

Kit/sản phẩm của quy trình sản xuất

Sáng chế đề xuất các sản phẩm của quy trình sản xuất (ví dụ, kit) chứa kháng thể kháng Sortilin được mô tả ở đây. Sản phẩm của quy trình sản xuất có thể bao gồm một hoặc nhiều đồ chứa chứa kháng thể được mô tả ở đây. Đồ chứa có thể là gói bao gồm, nhưng không giới hạn ở lọ nhỏ, chai, bình, bao gói mềm (ví dụ, túi nhựa hoặc Mylar được đóng kín) và các dạng tương tự. Đồ chứa có thể là liều đơn vị, các gói gộp (*ví dụ*, gói nhiều liều) hoặc các liều dưới đơn vị.

Theo một số phương án, kit này có thể còn chứa chất thứ hai. Theo một số phương án, chất thứ hai là chất đệm dược dụng hoặc chất pha loãng dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, như nước kìm khuẩn để tiêm (BWFI), nước muối đệm phosphat, dung dịch Ringer và dung dịch dextroza. Theo một số phương án, chất thứ hai là dược chất.

Theo một số phương án của bất kỳ trong số các sản phẩm của quy trình sản xuất, sản phẩm của quy trình sản xuất còn bao gồm hướng dẫn sử dụng theo các phương pháp

của sáng chế. Các hướng dẫn này thường bao gồm thông tin về liều, lịch sử dụng liều, và đường sử dụng cho việc điều trị dự kiến. Theo một số phương án, các hướng dẫn này bao gồm mô tả về việc sử dụng kháng thể được phân lập theo sáng chế (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin được mô tả ở đây) để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc bệnh, rối loạn hoặc tổn thương được chọn từ bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh gauche, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, bệnh mạch máu xơ vữa động mạch, triệu chứng không mong muốn của tình trạng lão hóa bình thường, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), bệnh trầm cảm kéo dài, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh do protein Tau, bệnh đa xơ cứng, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, bệnh tăng nhãn áp, bệnh thoái hóa đĩa đệm (DDD), bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh não úng thủy áp lực bình thường, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, bệnh luput, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mạn tính, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh sốt rét, bệnh run vô căn, bệnh luput hệ thần kinh trung ương, bệnh Behcet, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa hạch nền vỏ não, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, rối loạn u hạt, bệnh u hạt, bệnh lão hóa, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, bệnh nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng huyết, bệnh nhiễm trùng mắt, bệnh nhiễm trùng toàn thân, bệnh luput, bệnh viêm khớp, và sự lành vết thương, theo phương pháp bất kỳ của sáng chế. Theo một số phương án, bệnh, rối loạn hoặc tổn thương này là bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương. Theo một số phương án, các hướng dẫn bao gồm hướng dẫn sử dụng kháng thể kháng Sortilin và hợp chất thứ hai (*ví dụ*, dược chất thứ hai).

Ứng dụng chẩn đoán

Các kháng thể được phân lập theo sáng chế (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin được mô tả ở đây) cũng có tác dụng phòng bệnh. Do đó sáng chế tạo ra các phương pháp sử dụng các kháng thể theo sáng chế, hoặc các đoạn chức năng của nó, cho mục đích chẩn đoán, như phát hiện protein Sortilin ở cá thể hoặc trong các mẫu mô thu được từ một cái thể.

Theo một số phương án, cá thể này là người. Theo một số phương án, cá thể này là người bệnh đang mắc, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh, rối loạn hoặc tổn thương theo sáng chế. Theo một số phương án, các phương pháp chẩn đoán bao gồm phát hiện protein

Sortilin trong mẫu sinh học, như mẫu sinh thiết, mô hoặc tế bào. Kháng thể kháng Sortilin được mô tả ở đây được tiếp xúc với mẫu sinh học và kháng thể liên kết kháng nguyên được phát hiện. Ví dụ, mẫu sinh thiết có thể được nhuộm bằng kháng thể kháng Sortilin được mô tả ở đây để phát hiện và/hoặc định lượng các tế bào liên quan đến bệnh. Phương pháp phát hiện có thể bao gồm định lượng kháng thể đã liên kết kháng nguyên. Sự phát hiện kháng thể trong mẫu sinh học có thể xảy ra với phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm kỹ thuật hiển vi miễn dịch huỳnh quang, hóa học miễn dịch tế bào, hóa mô miễn dịch, phân tích ELISA, FACS, kết tủa miễn dịch, hoặc chụp cắt lớp phát xạ positron kích thước micro. Trong một số phương án, kháng thể này được đánh dấu phóng xạ, ví dụ với ^{18}F và sau đó được phát hiện bằng cách sử dụng phân tích chụp cắt lớp phát xạ positron kích thước micro. Sự liên kết kháng thể cũng có thể được định lượng ở bệnh nhân bằng các kỹ thuật không xâm lấn như chụp cắt lớp phát xạ positron (PET), chụp cắt lớp vi tính X quang, chụp cắt lớp vi tính phát xạ photon đơn (SPECT), chụp cắt lớp vi tính (CT), và chụp cắt lớp vi tính theo trục (CAT).

Theo các phương án khác, kháng thể được phân lập theo sáng chế (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin được mô tả ở đây) có thể được sử dụng để phát hiện và/hoặc định lượng, ví dụ, tiểu thần kinh đệm trong mẫu não được lấy từ mô hình bệnh tiền lâm sàng (*ví dụ,* mô hình bệnh không phải ở người). Như vậy, kháng thể được phân lập theo sáng chế (*ví dụ,* kháng thể kháng Sortilin được mô tả ở đây) có thể là hữu ích để đánh giá đáp ứng điều trị sau khi điều trị trong mô hình bệnh hệ thần kinh hoặc tổn thương hệ thần kinh như bệnh sa sút trí tuệ tiền đình thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh động kinh, bệnh loạn dưỡng võng mạc, bệnh mạch máu xơ vữa động mạch, bệnh Nasu-Hakola, hoặc bệnh đa xơ cứng, so với đối chứng.

Sáng chế sẽ được hiểu đầy đủ hơn bằng cách tham khảo các ví dụ dưới đây. Tuy nhiên, chúng không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Tất cả các trích dẫn trong toàn bộ bản mô tả được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1-3 mô tả việc tạo ra biến thể thành thục về ái lực của kháng thể kháng Sortilin người, S-60, và việc phân tích các biến thể này về không chỉ ái lực liên kết của chúng với SORT1 mà cả hoạt tính sinh học của chúng trong việc điều hòa giảm sự biểu hiện SORT1, làm tăng sự tiết PGRN, và phong bế sự liên kết PGRN-SORT1. Bất ngờ là, đã phát hiện ra

rằng hoạt tính sinh học được cải thiện không nhất thiết tương quan với ái lực tăng dần.

Ví dụ 1: Tạo ra các biến thể S-60 và đo ái lực liên kết SORT1

Mục đích của ví dụ sau đây là tạo ra biến thể thành thục về ái lực của kháng thể kháng Sortilin người, S-60, và phân tích khả năng liên kết của các kháng thể thành thục về ái lực này với Sortilin người (SORT1).

Các biến thể thành thục về ái lực S-60

Các kháng thể thành thục về ái lực kháng Sortilin người (SORT1) được tạo ra và khả năng liên kết của chúng với SORT1 được đo. Kháng thể kháng SORT1, S-60, cũng như S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-5, S-60-6, S-60-7, S-60-8, và S-60-9 đã được mô tả trong WO2016164637. Các trình tự V_H và V_L cho S-60-9 và S60 trong WO2016164637 là giống nhau, và S-60 sẽ được sử dụng ở đây để đề cập đến kháng thể này. Các trình tự V_H và V_L cho S-60-5, S-60-6, và S-60-7 trong WO2016164637 là giống nhau, và S-60-7 sẽ được sử dụng ở đây để đề cập đến kháng thể này. S-60 đã được phát hiện ra vừa là chất điều hòa giảm hiệu quả các mức SORT1 và vừa là chất phong bế hiệu quả sự liên kết giữa SORT1 và PGRN (*xem, ví dụ*, Bảng 8-10 và FIG. 6A và 10D trong WO2016164637). Do đó, S-60 được chọn để làm thành thục về ái lực tiếp.

Các biến thể kháng SORT1 S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, S-60-14, S-60-15, S-60-16, S-60-18, S-60-19, và S-60-24 được tạo ra như được mô tả dưới đây.

Sản xuất các biến thể thành thục về ái lực S-60

Kháng thể kháng SORT1 S-60 là thành thục về ái lực. Nói ngắn gọn, thư viện kháng thể đa dạng hóa được tạo ra trong nấm men cho mỗi một trong số các kháng thể mẹ khởi đầu. Tính đa dạng trong vòng đầu tiên của việc làm thành thục về ái lực được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật tách dòng phân tử chuẩn để kết hợp HVR-H3 chuỗi nặng của mẹ và chuỗi nhẹ (LC) với tính đa dạng di truyền có trước ở các vùng HVR-H1 và HVR-H2 của chuỗi nặng (HC) (được gọi là tối ưu hóa "H1/H2"). Đối với vòng hai của việc làm thành thục về ái lực, cả trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng (V_H) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) được tối ưu hóa, với sự tập trung đặc biệt trên HVR-H3.

Áp lực chọn lọc được sử dụng để sàng lọc các thư viện bao gồm chuẩn độ cân bằng kháng nguyên SORT1 người, động học cạnh tranh Fab kháng thể mẹ, và việc sử dụng kỹ thuật bỏ chọn chất phản ứng đa đặc hiệu. Sau đó phương pháp đo tế bào theo dòng FACS được sử dụng để hiển thị và lựa chọn các kháng thể bằng cách sử dụng kỹ thuật chuẩn (*xem, ví dụ*, Chao và đồng tác giả *Nature Protocols*, 2006). Sau đó quần thể mong muốn

được đưa tiếp vào vòng chọn lọc bổ sung.

Các kháng thể kháng SORT1 thành thục về ái lực được tinh chế như sau: các dòng được nuôi đến bão hòa và sau đó được cảm ứng trong 48 giờ ở 30°C kèm theo lắc. Sau khi cảm ứng, các tế bào nấm men được tạo pelet và dịch nổi được thu hoạch để tinh chế. Các globulin miễn dịch được tinh chế bằng cách sử dụng cột Protein A và được rửa giải bằng axit axetic, độ pH=2,0. Các đoạn Fab được tạo ra bằng các cắt bằng papain và được tinh chế qua nền ái lực CaptureSelect IgG-CH1 (LifeTechnologies).

Đo ái lực liên kết với SORT1

Kháng thể kháng SORT1 S-60 và biến thể thành thục về ái lực của nó được kiểm tra và so sánh trong thử nghiệm liên kết SORT1. Đối với thử nghiệm liên kết, các tế bào HEK293T ổn định biểu hiện SORT1 người được thu hoạch bằng cách trypsin hóa, được rửa trong PBS, được đếm và đưa lên các đĩa 96 giếng có đáy hình chữ u ở mật độ $1x10^5$ tế bào/giếng. Các đĩa được quay ở 1.400 vòng/phút trong 3 phút và các kháng thể kháng SORT1 chính hoặc kháng thể đối chứng được bổ sung trong đệm FACS (PBS + 2 FBS) và được ủ trên đá trong một giờ. Tiếp theo các tế bào được ly tâm như trước đó và được rửa ba lần bằng đệm FACS. Sau đó các tế bào được ủ với kháng thể phụ liên hợp kháng APC người (BD Biosciences) trong đệm FACS trong 30 phút trên đá lạnh. Các tế bào lại được rửa ba lần với đệm FACS và được phân tích trên BD FACS Canto hoặc máy đo tế bào theo dòng Intellicyt. Khả năng liên kết được đo bằng cường độ huỳnh quang trung bình (median fluorescent intensity: MFI) trong kênh PE của quần thể tế bào dương tính với GFP.

Kết quả

Ái lực liên kết của các kháng thể kháng SORT1 với SORT1 được thể hiện dưới đây trong **Bảng 1**. Tất cả các kháng thể được kiểm tra trên khung huIgG1.

Bảng 1: Ái lực liên kết với SORT1.

ID kháng thể	K_D (M)	Số lần thay đổi so với S-60
S-60	1,15E-09*	
S-60-1	7,221E-09	0,16
S-60-2	1,101E-08	0,10
S-60-3	8,56E-10*	1,34
S-60-4	6,34E-10	1,81
S-60-7	7,87E-10	1,46

S-60-8	4,68E-10	2,46
S-60-10	6,5E-10	1,77
S-60-11	6,5E-10	1,77
S-60-12	8,9E-10	1,29
S-60-13	7,5E-10	1,53
S-60-14	1,05E-09	1,10
S-60-15	5,60E-10	2,05
S-60-16	7,80E-10	1,47
S-60-18	1,63E-09	0,71
S-60-19	8,00E-10	1,44
S-60-24	7,55E-10*	1,52

*Chú ý: Các giá trị K_D thể hiện giá trị trung bình của hai thử nghiệm.

Các kháng thể kháng SORT1 S-60-3, S-60-4, S-60-7, S-60-8, S-60-10, S-60-11, S-60-13, S-60-15, S-60-16, S-60-19, và S-60-24 thể hiện ái lực liên kết với SORT1 được cải thiện đáng kể so với S-60. Cụ thể là, S-60-8 và S-60-15 thể hiện ái lực liên kết với SORT1 cao nhất trong số các biến thể được thử nghiệm, lần lượt tăng gấp 2,46 và 2,05 lần so với ái lực liên kết của kháng thể mẹ, S-60.

Ví dụ 2: Tác động của các biến thể S-60 đối với sự biểu hiện SORT1 và sự tiết PGRN

Mục đích của ví dụ sau đây là phân tích tác động của biến thể thành thục về ái lực của kháng thể kháng SORT1 người, S-60, đối với sự biểu hiện SORT1 và các mức ngoại bào của Progranulin (PGRN).

Các thử nghiệm về sự biểu hiện SORT1 và sự tiết PGRN

Các biến thể thành thục về ái lực của S-60 được tạo ra như được mô tả trong ví dụ 1 và được sàng lọc tiếp bằng FACS về khả năng của chúng trong việc điều hòa giảm SORT1 và làm tăng mức ngoại bào của PGRN. Để thử nghiệm tác động của kháng thể kháng SORT1 đối với sự biểu hiện SORT1 và sự tiết PGRN, các tế bào U251 mà biểu hiện nội sinh SORT1 và tiết PGRN được ủ với kháng thể kháng SORT1 S-60 và các biến thể thành thục về ái lực. Các mức SORT1 trên bề mặt tế bào ở các nồng độ kháng thể khác nhau được đo bằng FACS như sau: kháng thể kháng SORT1 S-60 và các biến thể thành thục về ái lực được bổ sung vào các tế bào U251 đã gieo ở mật độ $3x10^3$ tế bào/giếng trong

các đĩa 96 giếng với nồng độ pha loãng từng bậc từ 0,023nM đến 150nM. Sau 72 giờ, các tế bào được thu gom với Trypsin, được rửa trong PBS và được đánh dấu bằng Dylight-650 liên hợp với kháng thể kháng SORT1 S-2-11 (được mô tả trong WO2016164637) để định lượng các mức protein SORT1 còn lại. Sau khi các tế bào được ủ với 5 µg/ml S-2-11 được liên hợp với DyLight-650 (Invitrogen) trong một giờ trên đá, các tế bào được rửa ba lần trong PBS+ 2 FBS và khả năng liên kết được định lượng sử dụng FACSCanto™ hoặc máy đo tế bào theo dòng Intellicyt bằng cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của APC.

Lượng PGRN tiết vào dịch nổi tế bào trong khoảng thời gian 72 giờ được đo bằng ELISA chuẩn như sau: các tế bào được thu gom và môi trường được tập hợp lại; nồng độ của PGRN trong mẫu môi trường được đo bằng cách sử dụng kit ELISA Duoset PGRN người R&D Systems, theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Dữ liệu được phân tích trong Microsoft Excel và GraphPad Prism.

Kết quả

Nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) để điều hòa giảm (down-regulation: DR) các mức SORT1 trên bề mặt tế bào cho mỗi biến thể S-60 đã thử nghiệm được thể hiện trong **bảng 2**. SORT1 DR được định lượng cho mỗi biến thể S-60 đã thử nghiệm và được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm so với đối chứng (tế bào không được điều trị) (**Bảng 2-4**). Ngoài ra, mức tiết PGRN ngoại bào được định lượng và thể hiện bằng số lần thay đổi so với đối chứng không được điều trị như được thể hiện trong **Bảng 2-4**. Các thử nghiệm độc lập được trình bày trong các bảng riêng (**Bảng 2-4**). Tất cả các kháng thể được kiểm tra trên khung huIgG1 WT.

Bảng 2: Sự điều hòa giảm (DR) SORT1 theo tỷ lệ phần trăm và sự tiết PGRN đối với S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, và S-60-8

ID kháng thể	DR EC_{50} (M)	DR ở 0,6 nM kháng thể (IgG)	Sự tiết PGRN (số lần so với đối chứng) 0,62 hoặc 0,63 nM kháng thể (IgG)
S-60	6,81E-10	29,3	1,38
S-60-1	2,73E-10	50,4	1,60
S-60-2	4,20E-10	40,3	1,75

S-60-3	2,69E-10	43,0	1,77
S-60-4	4,18E-10	39,6	1,61
S-60-7	4,47E-10	32,6	1,40
S-60-8	5,76E-10	32,0	1,54

Bảng 3: Sự điều hòa giảm (DR) SORT1 theo tỷ lệ phần trăm và sự tiết PGRN đối với S-60, S-60-3, S-60-24, S-60-15, S-60-16, S-60-18, và S-60-19.

ID kháng thể	**DR ở 1,25nM kháng thể (IgG)**	**Sự tiết PGRN (số lần so với đối chứng), 0,63nM kháng thể (IgG)**
S-60	40,17	1,11
S-60-3	61,50	1,32
S-60-24	65,20	1,35
S-60-15	60,92	1,42
S-60-16	70,14	1,42
S-60-18	51,33	1,13
S-60-19	55,46	1,35

Bảng 4: Sự điều hòa giảm (DR) SORT1 theo tỷ lệ phần trăm và sự tiết PGRN đối với S-60-24, S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, và S-60-14.

ID kháng thể	**DR ở 0,63nM kháng thể (IgG)**	**Sự tiết PGRN (số lần so với đối chứng), 0,63nM kháng thể (IgG)**
S-60-24	81,48	1,62
S-60-10	85,41	1,85
S-60-11	88,76	1,89
S-60-12	87,38	1,89
S-60-13	82,33	1,77
S-60-14	80,47	1,81

Trong thử nghiệm thứ nhất phân tích DR SORT1 EC_{50}, tỷ lệ phần trăm của DR

SORT1 sử dụng nồng độ kháng thể bão hòa là 0,6 nM IgG, và sự tiết PGRN sử dụng nồng độ kháng thể bão hòa là 0,62 hoặc 0,63 nM IgG, các biến thể sau đây được kiểm tra: S-60, S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, và S-60-8. Như được thể hiện trong **Bảng 2**, S-60-3 thể hiện DR EC_{50} thấp nhất (,269 nM) và sự tiết PGRN cao nhất, tăng 1,77 lần so với đối chứng, và cải thiện so với S-60, mà thể hiện sự tăng 1,38 lần so với đối chứng. Bằng cách sử dụng 0,6 nM IgG, S-60-1 thể hiện tác động đáng kể nhất đối với sự biểu hiện SORT1 của các biến thể được thử nghiệm, điều hòa giảm SORT1 50,4% so với đối chứng, trong khi đó S-60 điều hòa giảm SORT1 29,3%.

Trong thử nghiệm tiếp theo, tỷ lệ phần trăm DR sử dụng nồng độ kháng thể bão hòa là 1,25 nM IgG, và sự tiết PGRN sử dụng nồng độ kháng thể bão hòa là 0,63 nM IgG được phân tích cho các biến thể sau đây: S-60, S-60-3, S-60-24, S-60-15, S-60-16, S-60-18, và S-60-19. Như được thể hiện trong Bảng 3, cả S-60-15 và S-60-16 đều thể hiện các mức tiết PGRN ngoại bào cao nhất với sự tăng 1,42 lần so với đối chứng, cải thiện so với S-60 thể hiện sự tăng 1,11 lần so với đối chứng. Thực sự là, hai biến thể này cũng làm giảm đáng kể sự biểu hiện SORT1 so với S-60, điều hòa giảm SORT1 lần lượt là 60,92% và 70,14%, so với đối chứng, trong khi đó S-60 chỉ điều hòa giảm SORT1 40,17%.

Trong thử nghiệm thứ ba, tỷ lệ phần trăm DR sử dụng nồng độ kháng thể bão hòa là 0,63 nM IgG, và sự tiết PGRN sử dụng nồng độ kháng thể bão hòa là 0,63 nM IgG được phân tích cho các biến thể sau đây: S-60-24, S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, và S-60-14. Như được thể hiện trong **Bảng 4**, S-60-11 và S-60-12 thể hiện lượng tiết PGRN ngoại bào cao nhất với sự tăng 1,89 lần so với đối chứng. S-60-11 cũng thể hiện DR SORT1 cao nhất ở 0,63 nM IgG, điều hòa giảm SORT1 88,76% so với đối chứng.

Kết luận

Như được thể hiện trong **Bảng 1** trong **Ví dụ 1**, S-60-8 và S-60-15 thể hiện ái lực liên kết với SORT1 cao nhất so với S-60 và các biến thể S-60 còn lại được thử nghiệm với giá trị K_D thấp nhất lần lượt là 4,68E-10M và 5,60E-10. Tuy nhiên, khi so sánh với một biến thể cụ thể, S-60-3, có giá trị K_D cao hơn là 8,56E-10M (**Bảng 1**), S-60-8 thể hiện sự tăng tiết PGRN ít hơn (**Bảng 2**) trong khi S-60-15 thể hiện số lần tăng tiết PGRN cao hơn so với S-60-3 (**Bảng 3**). Ngoài ra, S-60-8 (ở nồng độ bão hòa là 0,6 nM IgG) thể hiện tỷ lệ phần trăm giảm biểu hiện SORT1 nhỏ hơn (**Bảng 2**) so với S-60-3 và S-60-15 (ở nồng độ bão hòa là 1,25 nM IgG), mà điều hòa giảm SORT1 lần lượt là 61,50% và 60,92% (**Bảng 3**). Do đó, S-60-15 có hiệu quả tốt hơn so với S-60-3 đối với việc làm tăng sự tiết PGRN

và thể hiện tác động tương tự so với S-60-3 trong việc điều hòa giảm mức SORT1 trên bề mặt tế bào, trong khi đó S-60-8 có hiệu quả thấp hơn S-60-3 đối với việc làm tăng sự tiết PGRN và điều hòa giảm mức SORT1 trên bề mặt tế bào.

Các kết quả của thử nghiệm này chỉ ra rằng hiệu quả tương đối của các biến thể của kháng thể kháng SORT1 S-60 đối với việc điều hòa giảm sự biểu hiện SORT1 hoặc làm tăng sự tiết PGRN không dự đoán được bằng ái lực liên kết tương đối của chúng đối với Sortilin.

Ngoài ra, S-60-15 thể hiện sự tăng tiết PGRN cao nhất so với S-60 và một số biến thể S-60 (Bảng 3, cột cuối cùng), bao gồm cả S-60-3. S-60-3 lại thể hiện sự tiết PGRN tăng so với S-60-1, -2, -4, -7, và -8 (Bảng 2, cột cuối cùng). Do đó S-60-15 là kháng thể hữu hiệu để làm tăng sự tiết PGRN so với các biến thể S-60. Khả năng làm tăng tiết PGRN là đặc điểm quan trọng trong việc lựa chọn kháng thể điều trị để điều trị bệnh như FTD và các bệnh khác trong đó sự thiếu hụt PGRN đóng vai trò là nguyên nhân trực tiếp. Kháng thể này sẽ hữu ích trong việc phục hồi các mức PGRN đến, hoặc gần đến, các mức kiểu hoang, nhờ đó điều trị bệnh. Ngoài ra, đặc điểm này là tham số dược động học quan trọng để đánh giá hoạt tính của kháng thể *in vivo* (xem dưới đây, Ví dụ 5).

Ví dụ 3: Các biến thể S-60 phong bế sự liên kết của PGRN với SORT1

Mục đích của ví dụ sau đây là phân tích tác động của biến thể thành thục về ái lực của kháng thể kháng SORT1 người, S-60, đối với tương tác liên kết giữa SORT1 và phối tử tự nhiên, PGRN.

Thử nghiệm phong bế SORT1-PGRN

Khả năng của các biến thể S-60 trong việc phong bế sự liên kết của PGRN với SORT1 cũng được thử nghiệm. PGRN người tái tổ hợp (PGRN) (Adipogen) được biotin hóa với kit EZ-Link Micro NHS- PEG4 của ThermoScientific/Pierce theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Dòng tế bào ổn định biểu hiện SORT1 người không được gắn nhãn có chiều dài đầy đủ (SORT1) được tạo ra bằng cách gây nhiễm virut cho tế bào HEK293T, và chọn lọc dương tính với hygromycin (dự án khách hàng Genscript). Các tế bào HEK293T mẹ được sử dụng làm tế bào đối chứng.

Các tế bào biểu hiện SORT1 hoặc các tế bào đối chứng được thu hoạch và được rửa trong PBS. PGRN người đã biotin hóa được bổ sung vào PBS+ 2% FBS có hoặc không có sự chuẩn độ kháng thể kháng SORT1 hoặc kháng thể isotyp IgG1 người đối chứng và được

ủ trên đá trong 2 giờ. Sau khi rửa các tế bào 3 lần trong PBS+ 2% FBS, các tế bào được ủ trong Streptavidin-APC (BD Biosciences, 1:100) trên đá trong 30 phút. Sau đó các tế bào được rửa lại, được tạo huyền phù lại trong PBS+ 2% FBS và được phân tích trên máy đo tế bào theo dòng FACSCanto™ (BD Biosciences, Mississauga, ON). Khả năng liên kết PGRN được đo bằng cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của APC của quần thể tế bào biểu hiện SORT1. Khả năng liên kết của PGRN đã biotin hóa với SORT1 được biểu hiện trên các tế bào HEK293T được đo bằng FACS khi vắng mặt hoặc có mặt S-60 và các kháng thể biến thể của nó.

Kết quả

Nồng độ hữu hiệu bán tối đa (EC_{50}) để phong bế sự liên kết PGRN với SORT1 cho mỗi biến thể S-60 đã thử nghiệm được thể hiện trong **Bảng 5-7**. Ngoài ra, mức phong bế tối đa PGRN với SORT1 được định lượng và được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm tác dụng phong bế tối đa đạt được bằng cách sử dụng nồng độ bão hòa là 50 nM IgG hoặc 150 nM IgG (**Bảng 5-7**). Các thử nghiệm độc lập được thể hiện trong các bảng riêng dưới đây.

Bảng 5: Tác dụng phong bế sự liên kết PGRN với SORT1 được biểu hiện trên tế bào HEK293T đối với S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, S-60-8, và S-60.

ID kháng thể	**EC_{50} (nM) phong bế liên kết PGRN**	**Phong bế liên kết PGRN (% tối đa ở 150nM kháng thể (IgG))**
S-60-1	5,986	95,2
S-60-2	7,509	94,5
S-60-3	0,733	95,5
S-60-4	0,584	95,7
S-60-7	0,944	96,5
S-60-8	0,985	95,6
S-60	0,751	95,9

Bảng 6: Phong bế sự liên kết PGRN với SORT1 được biểu hiện trên tế bào HEK293T đối với S-60, S-60-3, S-60-24, S-60-15, S-60-16, S-60-18, và S-60-19.

ID kháng thể	EC_{50} (M) phong bế liên kết PGRN	Phong bế liên kết PGRN (% tối đa ở 50nM kháng thể (IgG))
S-60	2,20E-09	90,13
S-60-3	1,76E-09	90,44
S-60-24	1,11E-09	88,94
S-60-15	1,22E-09	90,74
S-60-16	1,20E-09	90,44
S-60-18	2,27E-09	89,33
S-60-19	1,53E-09	90,15

Bảng 7: Phong bế sự liên kết PGRN với SORT1 được biểu hiện trên tế bào HEK293T đối với S-60-24, S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, và S-60-14.

ID kháng thể	EC_{50} (M) phong bế liên kết PGRN	Phong bế liên kết PGRN (% tối đa ở 50nM kháng thể (IgG))
S-60-24	4,70E-10	95,64
S-60-10	4,60E-10	93,84
S-60-11	4,10E-10	94,97
S-60-12	6,10E-10	93,26
S-60-13	5,60E-10	93,83
S-60-14	6,00E-10	93,67

Trong thử nghiệm thứ nhất phân tích EC_{50} phong bế sự liên kết PGRN và tỷ lệ phần trăm tác dụng phong bế liên kết PGRN với SORT1 với nồng độ bão hòa là 150 nM IgG, các biến thể sau đây được thử nghiệm: S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, S-60-8, và S-60. Như được thể hiện trong **Bảng 5**, S-60-4 thể hiện giá trị EC_{50} thấp nhất (0,584 nM), đạt được tác dụng phong bế 95,7% đối với sự liên kết của PGRN với SORT1. Trong số các biến thể được phân tích, S-60-7 thể hiện tác dụng làm giảm mạnh nhất sự liên kết PGRN, phong bế 96,5% sự liên kết PGRN với SORT1, mặc dù nó thể hiện hiệu quả thấp hơn trong việc phong bế sự liên kết PGRN (giá trị EC_{50} cao hơn) so với S-60 và các biến thể S-60-3

và S-60-4.

Trong thử nghiệm tiếp theo phân tích EC_{50} phong bế sự liên kết PGRN và tỷ lệ phần trăm so với tác dụng phong bế liên kết PGRN với SORT1 với nồng độ bão hòa là 50 nM IgG, các biến thể sau đây được thử nghiệm: S-60, S-60-3, S-60-24, S-60-15, S-60-16, S-60-18, và S-60-19. Như được thể hiện trong **Bảng 6**, S-60-24, S-60-15, và S-60-16 thể hiện các giá trị EC_{50} thấp nhất so với S-60, nằm trong khoảng từ 1,11 nM đến 1,22 nM. Ngoài ra, biến thể S-60-15 thể hiện hiệu lực mạnh nhất so với S-60, đạt được tác dụng phong bế 90,74% đối với sự liên kết PGRN với SORT1.

Trong thử nghiệm thứ ba, các biến thể sau đây được thử nghiệm: S-60-24, S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-13, và S-60-14. Như được thể hiện trong **Bảng 7**, S-60-11 thể hiện EC_{50} thấp nhất (0,410 nM), đạt được tác dụng phong bế 94,97% đối với sự liên kết PGRN với SORT1. Trong số các biến thể được phân tích, S-60-24 thể hiện tác dụng làm giảm liên kết PGRN mạnh nhất, phong bế 95,64% đối với sự liên kết PGRN với SORT1.

Kết luận

Như được thể hiện trong **Bảng 1** trong **Ví dụ 1**, cả S-60-8 và S-60-15 đều thể hiện ái lực liên kết với SORT1 cao nhất so với S-60 và các biến thể S-60 còn lại được thử nghiệm, với S-60-8 có ái lực với SORT1 cao nhất. Tuy nhiên, so với S-60, S-60-8 thể hiện hiệu quả thấp hơn trong việc phong bế sự liên kết với PGRN (giá trị EC_{50} cao hơn so với S-60) (**Bảng 5**) trong khi đó S-60-15 thể hiện hiệu quả cao hơn trong việc phong bế sự liên kết với PGRN (giá trị EC_{50} giảm so với S-60) (**Bảng 6**). Ngoài ra, S-60-8 thể hiện tác dụng phong bế liên kết của PGRN với SORT1 tối đa dưới dạng tỷ lệ phần trăm nhỏ hơn so với S-60 (**Bảng 5**) trong khi đó S-60-15 thể hiện tác dụng phong sự liên kết PGRN với SORT1 tối đa theo tỷ lệ phần trăm lớn hơn so với S-60 (**Bảng 6**). Do đó, S-60-15 có hiệu quả tốt hơn so với S-60-8 khi so sánh với S-60 về giá trị EC_{50} trong việc phong bế sự liên kết PGRN với SORT1 và tỷ lệ phần trăm tối đa của tác dụng phong bế sự liên kết PGRN với SORT1, mặc dù S-60-8 thể hiện sự liên kết với SORT1 với ái lực cao hơn so với S-60-15. Do đó, các kết quả của thử nghiệm này bất ngờ chỉ ra là hiệu quả tương đối của các biến thể kháng thể kháng SORT1 S-60 đối với sự phong bế mức liên kết PGRN với SORT1 không dự đoán được bằng ái lực liên kết tương đối của chúng với SORT1.

Ví dụ 4: Phân tích kiểm tra độ ổn định của S-60-15 và Stress

Mục đích của ví dụ sau đây là phân tích S-60-15, biến thể thành thục về ái lực của

S-60 được mô tả trong ví dụ trước, về độ ổn định trong các điều kiện thử nghiệm stress khác nhau.

Độ ổn định của kháng thể điều trị là quan trọng đối với hiệu quả lâm sàng. Trong quá trình sản xuất, bảo quản, và sử dụng *in vivo*, các kháng thể điều trị có nguy cơ thoái biến bởi nhiều con đường. Các yếu tố chịu trách nhiệm về sự thoái biến này vẫn chưa được hiểu rõ. Mặc dù S-60-15 thể hiện ái lực liên kết cao đối với SORT1 (*xem* **Ví dụ 1**), làm giảm hữu hiệu mức SORT1 trên bề mặt tế bào và làm tăng sự tiết PGRN ngoại bào (*xem* **Ví dụ 2**), cũng như phong bế đáng kể sự liên kết PGRN với SORT1 (*xem* **Ví dụ 3**), và bất ngờ hiệu quả hơn trong các thử nghiệm chức năng này so với S-60-8 mà thể hiện ái lực cao hơn đối với SORT1, S-60-15 còn được đánh giá về độ ổn định.

Thử nghiệm stress về độ pH và nhiệt độ

Để đo độ ổn định của các gốc axit amin trong S-60-15, các mẫu S-60-15 được đưa vào các điều kiện stress về độ pH và nhiệt độ để mô phỏng các điều kiện stress xảy ra trong quá trình sản xuất, bảo quản, và sử dụng *in vivo*. Nói ngắn gọn, từng mẫu trong số S-60-15 được thử nghiệm stress ở độ pH=3,5 hoặc pH=5,0 và ở 40°C hoặc 50°C. Các mẫu được thử nghiệm ở nhiều thời điểm khác nhau – 0, 1, 3 và 5 ngày đối với hai điều kiện pH, và 0, 7, 14 và 30 ngày đối với các điều kiện stress nhiệt độ cao – bằng cách xử lý với DTT và IAA sau đó cắt bằng trypsin. Các mẫu đã cắt được phân tích bằng sắc ký lỏng kèm theo phát hiện bằng kỹ thuật đo phổ khối sử dụng Waters ACQUITY UPLC kết hợp với máy đo phổ khối Xevo G2-XS QTOF sử dụng cột BEH C18. Các kết quả được hiện trong **Bảng 8**.

Bảng 8. Bảng tỷ lệ phần trăm hệ số tỷ lượng (% của mỗi peptit với chất cải biến). Khử amit (khử amit hóa); Oxid (oxy hóa); CAM (carbamido metyl).

Peptit S-60-15	Chất cải biến	Không stress	pH5 d0	pH5 d1	pH5 d3	pH5 d5	pH3,5 d0	pH3,5 d1	pH3,5 d3	pH3,5 d5	T40 d7	T40 d14	T40 d30	T50 d7	T50 d14	T50 d30
NQFSLK (SEQ ID NO:87)	Khử amit	1,3	1,5	1,5	1,5	0,9	1,5	1,4	1,5	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4
QGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK (SEQ ID NO:88)	Oxid M(1)	6,2	6,8	6,2	6,6	8,8	6,2	6,8	6,6	6,4	5,7	5,1	5,6	5,1	5,4	1,3
QGYYGMDVWGQGTTVT VSSASTK (SEQ ID NO:88)	Khử amit Q(1)	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,8	1,0	1,0	1,4	2,3	3,6
DYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLS SVVTV PSSSLGTK (SEQ ID NO:89)	Khử amit N(1) Oxid W(1)	3,3	3,3	3,3	3,3	3,8	3,4	3,4	3,4	3,2	3,2	3,1	0,0	3,2	3,1	3,2
DYFPEPVTVSWNSGA	Khử amit	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,4	0,5	0,8	0,7	1,0	1,5

Peptit S-60-15	Chất cải biến	Không stress	pH5 d0	pH5 d1	pH5 d3	pH5 d5	pH3,5 d0	pH3,5 d1	pH3,5 d3	pH3,5 d5	T40 d7	T40 d14	T40 d30	T50 d7	T50 d14	T50 d30
LTSGV HTFPAVLQSSGLYSLS SVVTV PSSSLGTK (SEQ ID NO:89)	N(1)															
DTLMISR (SEQ ID NO:90)	Oxid M(1)	3,1	3,6	3,4	3,5	3,5	3,6	3,1	3,4	3,3	4,0	4,4	5,8	5,2	7,2	12,2
TPEVTCVVVDVSQED PEV QFNWYVDGVEVHNA K (SEQ ID NO:91)	Khử amit N(1)	1,4	1,1	1,2	1,3	1,7	1,5	1,2	1,4	1,3	0,2	0,3	1,3	1,1	0,2	5,2
VVSVLTVLHQDWLN GK (SEQ ID NO:92)	Khử amit N(1)	7,8	7,2	6,7	6,9	6,5	7,0	6,9	7,0	6,8	8,1	8,4	9,2	9,3	12,6	12,0
EPQVYTLPPSQEEMT K	Oxid. M(1)	0,3	0,3	0,0	0,0	1,5	0,2	0,4	0,4	0,5	0,8	0,0	0,0	0,8	1,3	1,1

Peptit S-60-15	Chất cải biến	Không stress	pH5 d0	pH5 d1	pH5 d3	pH5 d5	pH3,5 d0	pH3,5 d1	pH3,5 d3	pH3,5 d5	T40 d7	T40 d14	T40 d30	T50 d7	T50 d14	T50 d30
(SEQ ID NO:93)																
NQVSLTCLVK (SEQ ID NO:94)	Khử amit N(1) CAM C(1)	1,9	2,1	2,0	2,0	1,7	2,0	2,0	2,0	1,9	1,9	2,1	1,9	2,1	2,5	2,0
GFYPSDIAVEWESNG QPENNYK (SEQ ID NO:95)	Khử amit N(1)	5,2	4,9	5,1	5,0	6,4	5,0	5,0	5,2	4,9	7,0	8,9	9,6	11,1	19,0	45,9
WQEGNVFSCSVMHE ALH NHYTQK (SEQ ID NO:96)	Khử amit N(1) CAM C(1)	3,8	4,0	4,0	4,0	4,4	3,9	3,0	4,0	3,9	3,7	3,7	3,9	3,9	4,4	6,7
WQEGNVFSCSVMHE ALH NHYTQK (SEQ ID NO:96)	CAM C(1), Oxid. M(1)	1,6	1,8	1,8	1,8	1,9	1,8	1,8	1,9	1,8	1,8	1,9	2,6	2,2	2,6	5,1

Peptit S-60-15	Chất cải biến	Không stress	pH5 d0	pH5 d1	pH5 d3	pH5 d5	pH3,5 d0	pH3,5 d1	pH3,5 d3	pH3,5 d5	T40 d7	T40 d14	T40 d30	T50 d7	T50 d14	T50 d30
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCR (SEQ ID NO:97)	CAMC(1), Oxid. M(1)	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8	0,7	0,8	0,8	1,1	0,8	0,8	2,0
SSQSLLR (SEQ ID NO:98)	Khử amit Q(1)	6,8	6,1	5,2	5,4	6,5	6,0	5,4	6,7	5,8	7,3	6,9	7,0	6,8	7,2	6,6
SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNR (SEQ ID NO:99)	Khử amit N(1)	11,2	9,3	9,4	9,3	12,4	9,8	9,7	9,8	9,6	15,7	20,3	21,9	30,7	45,4	65,6
AEAEDVGVYYCMQQQEAP LTFGGGTK (SEQ ID NO:100)	CAMC(1), Oxid. M(1)	0,5	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,5	0,6	1,1	0,8	1,1	2,1
SGTASVVCLLNNFYPR	Khử amit N(1)	2,6	2,8	2,9	2,8	3,1	2,8	2,7	2,8	2,7	2,6	2,7	2,5	2,6	3,0	3,4

43055

Peptit S-60-15	Chất cải biến	Không stress	pH5 d0	pH5 d1	pH5 d3	pH5 d5	pH3,5 d0	pH3,5 d1	pH3,5 d3	pH3,5 d5	T40 d7	T40 d14	T40 d30	T50 d7	T50 d14	T50 d30
(SEQ ID NO:101)																
VDNALQSGNSQESVT EQDSK (SEQ ID NO:102)	Khử amit N(1)	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,8	1,3

43055

Các axit amin có khả năng bị biến đổi sau dịch mã (PTM) khi stress được phát hiện, và các đoạn peptit tương ứng được tạo ra từ các mẫu đã chịu stress được theo dõi động học. Các kết quả này xác nhận là hai vị trí asparagin-glyxin, một trong vùng Fc của chuỗi nặng (SEQ ID NO:11) và một trong vùng Fab của chuỗi nhẹ (SEQ ID NO:15) của S-60-15, là có khả năng chịu PTM nhiều nhất, có sự khử amit lần lượt là 45,9% và 65,6%, sau khi được bảo quản ở 50°C trong 30 ngày. Không có vị trí cắt hoặc PTM khác thể hiện PTM hoặc thoái biến đáng chú ý khi thử nghiệm stress.

Khử amit vị trí asparagin (N33)

Sự khử amit bất kỳ trong vùng Fc của chuỗi nặng của S-60-15 không nên tác động đến ái lực liên kết của S-60-15 với SORT1, vì vùng này không tương tác trực tiếp với SORT1. Tuy nhiên, vị trí asparagin (N33) trong vùng Fab của S-60-15 nằm trong HVR-L1 (SEQ ID NO:8), vùng quyết định bổ sung của chuỗi nhẹ, mà tham gia vào sự liên kết kháng nguyên. Do đó, sự khử amit của vị trí asparagin (N33) trong vùng Fab của S-60-15 có thể tác động đến ái lực liên kết của S-60-15 với SORT1. Khi khử amit, vị trí asparagin (N33) trong vùng Fab của S-60-15 chịu sự thay đổi Asn thành Asp/IsoAsp.

Kỹ thuật gây đột biến định hướng vị trí được sử dụng để kiểm tra tác dụng của sự khử amit ở vị trí asparagin (N33) trong vùng Fab của S-60-15 và đột biến thế axit amin tiềm năng để làm giảm khả năng thoái biến và khử amit và các yếu tố tác động trong quá trình sản xuất. Mười bảy đột biến điểm khác nhau cho vị trí HVR-L1 N33 của S-60-15 huIgG1 được tạo ra và được giải trình tự bằng cách sử dụng các quy trình chuẩn. Allotyp G1m3 hoặc G1m(f) có đột biến L234A/L235A/P331S (motif "LALAPS") được sử dụng làm nền (Jefferis R và Lefranc M-P, *Mabs*, 2009 Jul-Aug; 1(4): 332-338). Đột biến điểm LALAPS được dự định làm cải thiện độ an toàn chung bằng cách giảm thiểu chức năng tác động như liên kết thụ thể Fc gamma, hoạt hóa bổ thể, và tác dụng gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC). Sự giảm liên kết thụ thể Fc gamma, hoạt hóa bổ thể và ADCC do đột biến LALAPS đã được quan sát thấy trong nhiều thử nghiệm khác nhau (số liệu không được thể hiện). Số liệu của phương pháp giao thoa lớp sinh học (BLI) được thu thập ở tốc độ 5 Hz ở 25°C trên thiết bị Pall ForteBio Octet RED96. Phân tích số liệu được thực hiện bằng cách sử dụng Phần mềm phân tích số liệu ForteBio, phiên bản 9.0. Đệm động học chuẩn (PBS, 0,1 BSA, 0,02 Tween-20, độ pH=7,2) được sử dụng cho

thử nghiệm này và để điều chế chất thử. Đối với tất cả các thử nghiệm, các đầu cảm biến được cân bằng trong đệm trước khi phân tích.

Đối với sàng lọc tốc độ phân ly ban đầu, các thể đột biến S-60-15 LALAPS N33 và N33X (1 µg/mL, thời gian nạp 300 giây) được bắt giữ trên Cảm biến sinh học Dip and Read bắt giữ Fc kháng IgG người (Pall ForteBio, Menlo Park, CA). Sau đó hai mươi nM SORT1 người được gắn đuôi histidin (R&D Systems, Minneapolis, MN) được liên kết với bề mặt kháng SORT1 đã bị bắt giữ (thời gian liên hợp 200 giây, thời gian phân ly 1200 giây). Tín hiệu BLI tạo ra được thu lại dưới dạng chênh lệch về đáp ứng so với cảm biến tham chiếu (1 µg/mL S60-15 + 0 nM SORT1). Đối chứng không có phối tử (0 µg/mL IgG + 20 nM SORT1) thể hiện không có khả năng liên kết không đặc hiệu đo được của kháng nguyên với bề mặt đầu cảm biến. Phương pháp khớp cục bộ, đầy đủ sử dụng mô hình tương tác 1:1 được áp dụng để rút ra hằng số tốc độ liên hợp và phân ly (lần lượt là k_a và k_d) cho mỗi đột biến N33. Các hằng số ái lực (K_D) được tính từ tỉ số k_d/k_a. Các đột biến thế axit amin khác nhau được tạo ra ở N33 và được thử nghiệm về khả năng liên kết với SORT1 trong phương pháp sàng lọc tốc độ phân ly (trong các điều kiện không phải điều kiện stress) như được thể hiện trong **Bảng 9**.

Bảng 9: k_a, k_d, và K_D được rút ra cho các đột biến S-60-15 N33X liên kết với SORT1

Các biến thể S-60-15	k_a **(Ms)$^{-1}$**	k_d **(s^{-1})**	K_D **(pM)**
S-60-15 [N33 (wt)]	5,12E+05	1,41E-04	270
S-60-15.1 [N33T]	4,7E+05	1,67E-04	344
S-60-15.2 [N33S]	5,63E+05	2,47E-04	440
S-60-15.3 [N33G]	4,98E+05	4,11E-04	825
S-60-15.4 [N33R]	5,24E+05	4,60E-04	880
S-60-15.5 [N33D]	5,90E+05	6,10E-04	1000
S-60-15.6 [N33H]	5,48E+05	4,60E-04	823
S-60-15.7 [N33K]	5,63E+05	5,47E-04	965
S-60-15.8 [N33Q]	6,09E+05	6,53E-04	905
S-60-15.9 [N33Y]	5,11E+05	6,75E-04	1285
S-60-15.10 [N33E]	6,76E+05	4,30E-03	2007
S-60-15.11 [N33W]	6,01E+05	5,79E-04	960
S-60-15.12 [N33F]	2,80E+05	8,16E-04	2910

S-60-15.13 [N33I]	4,91E+05	2,28E-04	460
S-60-15.14 [N33V]	4,45E+05	3,06E-04	690
S-60-15.15 [N33A]	4,93E+05	3,15E-04	625
S-60-15.16 [N33M]	4,95E+05	4,23E-04	850
S-60-15.17 [N33L]	4,12E+05	4,25E-04	1030

Chú ý: k_a, k_d, và K_D là giá trị trung bình từ nhiều thử nghiệm.

Việc sàng lọc panen đột biến N33X này chỉ ra là kháng thể S-60-15.5 (N33D), mà bắt chước sự khử amit của N33, dẫn đến sự giảm đáng kể khả năng liên kết, với K_D là 1000 pM so với 270 pM đối với N33 kiểu hoang (wt) (**Bảng 9**). Ngược lại, kháng thể S-60-15.1 (N33T) có duy trì tốt nhất ái lực S-60-15 với SORT1, thể hiện sự chênh lệch K_D nhỏ nhất so với kiểu hoang trong panen này (**Bảng 9**).

Ngoài ra, phân tích động học hoàn chỉnh sử dụng nhiều nồng độ SORT1 được thực hiện cho S-60-15.1 [N33T] là huIgG1 và huIgG1 LALAPS trong thử nghiệm độc lập. Số liệu động học được thể hiện trong **Bảng 10.** Số liệu động học chứng minh rằng S60-15.1 [N33T] là kháng thể ái lực cao cả dưới dạng huIgG1 và huIgG1 LALAPS.

Bảng 10: Số liệu động học liên kết SORT1 cho S-60-15.1 [N33T] là huIgG1 và huIgG1 LALAPS.

ID kháng thể	k_a **(Ms)$^{-1}$**	k_d **(s^{-1})**	K_D **(pM)**
S-60-15.1 [N33T]	5,99E+05	1,79E-04	298
S-60-15.1 [N33T] LALAPS	4,79E+05	1,27E-04	260

Chức năng và khả năng liên kết tế bào

S-60-15.1 [N33T], cả ở dạng huIgG1 và huIgG1 LALAPS, và S-60-15.5 [N33D] được thử nghiệm tiếp về chức năng và khả năng liên kết tế bào như được mô tả dưới đây.

Các kháng thể thành thục về ái lực S-60, S-60-15.1 [N33T] và S-60-15.5 [N33D] được thử nghiệm cạnh nhau về khả năng liên kết với SORT1 người được biểu hiện trên các tế bào HEK293T như được mô tả trên đây. Các kết quả được thể hiện trong **bảng 11**. S-60-15.1 [N33T] dưới dạng huIgG1 hoặc huIgG1 LALAPS thể hiện ái lực cao hơn so với S-60 (**Bảng 11**), với K_d thấp hơn và B_{max} cao hơn. Biến thể Fc có vẻ không có tác động lên ái lực, chỉ có sự chênh lệch biên độ ở K_d và B_{max} của S-60-15.1 [N33T] huIgG1 so với S-60-15.1 [N33T] huIgG1 LALAPS. Dạng được khử amit hoàn toàn của S-60-15.5 [N33D]

không thể hiện khả năng liên kết đáng kể bất kỳ (**Bảng 11**, N.B. (Không liên kết)) với tế bào biểu hiện SORT1 người, gợi ý là sự amit hóa gốc N33 là quan trọng đối với khả năng liên kết với đích.

Bảng 11: Các giá trị ái lực liên kết tế bào như được đo bằng FACS.

ID kháng thể	K_d (nM)	B_{max} (MFI)
S60	1,02	758381
S-60-15.5 [N33D]	N.B.	N.B.
S-60-15.1 [N33T]	0,3651	791996
S-60-15.1 [N33T] LALAPS	0,4231	792791

Các tế bào U251 biểu hiện nội sinh SORT1 và tiết PGRN được ủ với kháng thể kháng SORT1 S-60, S-60-15.1 [N33T] hoặc S-60-15.5 [N33D] ở các nồng độ khác nhau, và các mức SORT1 trên bề mặt tế bào được đo bằng FACS như được mô tả trong **Ví dụ 2.** Đối chứng là các tế bào không được xử lý. Để định lượng tỷ lệ phần trăm điều hòa giảm Sortilin, nồng độ kháng thể bão hòa là 150 nM IgG được sử dụng. Để định lượng sự tiết PGRN, nồng độ kháng thể bão hòa là 50 nM IgG được sử dụng. Các kết quả được hiện trong **Bảng 12**. S-60-15.1 [N33T] dưới dạng huIgG1 hoặc huIgG1 LALAPS gây ra tác dụng điều hòa giảm đáng kể SORT1 và sự tăng tiết PGRN. Cả mức điều hòa giảm SORT1 và mức tăng tiết PGRN được cải thiện đáng kể ở S-60-15.1 [N33T] dưới dạng huIgG1 hoặc huIgG1 LALAPS so với S-60. S-60-15.1 [N33T] dưới dạng huIgG1 chỉ thể hiện sự giảm nhẹ EC_{50} và tỷ lệ phần trăm điều hòa giảm SORT1, có số lần tăng tiết PGRN rất nhỏ so với S-60-15.1 [N33T] dưới dạng huIgG1 LALAPS. Ngược lại, dạng được khử amit hoàn toàn của S-60-15.5 [N33D] có hiệu quả kém hơn so với S-60 trong mỗi thử nghiệm chức năng này; nó không thể hiện sự điều hòa giảm đáng kể SORT1 và chỉ có sự thay đổi ít nhất về mức PGRN được tiết ra.

Bảng 12: Điều hòa giảm (DR) SORT1 bề mặt tế bào bởi các biến thể kháng thể S60.

ID kháng thể	**EC_{50} (pM)**	**% DR ở 150nM kháng thể (IgG)**	**Sự tiết PGRN, số lần so với đối chứng ở 50nM kháng thể (IgG)**
S-60	680,9	62,5	1,75

S-60-15.5 [N33D]	n.d.	3,4	1,22
S-60-15.1 [N33T]	72,58	69,3	2,29
S-60-15.1 [N33T] LALAPS	103,6	70,3	1,97

Khả năng liên kết của PGRN đã biotin hóa với SORT1 được biểu hiện trên các tế bào HEK293T được đo bằng FACS khi vắng mặt hoặc có mặt kháng thể kháng SORT1 S-60, S-60-15.1 [N33T] và S-60-15.5 [N33D] như được mô tả trong **Ví dụ 3**. Các kết quả được hiện trong **Bảng 13**. Nồng độ kháng thể bão hòa là 150 nM IgG được sử dụng để định lượng tỷ lệ phần trăm phong bế sự liên kết của PGRN với SORT1.

Bảng 13: Phong bế sự liên kết PGRN với SORT1 được biểu hiện trên tế bào HEK293T.

ID kháng thể	**EC_{50} (nM)**	**Tỷ lệ phần trăm phong bế ở 150nM kháng thể (IgG)**
S60	0,751	95,9
S-60-15.5 [N33D]	0,588	27,5
S-60-15.1 [N33T]	0,325	96,5
S-60-15.1 [N33T] LALAPS	0,405	96,9

Các biến thể S-60-15.1 [N33T], cả có và không có LALAPS, thể hiện các giá trị EC_{50} thấp nhất và mức phong bế sự liên kết PGRN với SORT1 cao nhất so với S-60-15.5 cũng như so với S-60. Do đó, S-60-15.1 [N33T] có hiệu quả tốt hơn so với S-60 và S-60-15.5 trong việc phong bế sự liên kết PGRN với SORT1.

Tóm lại, S-60-15 được phát hiện là đã bị khử amit rộng ở N33 trong điều kiện bảo quản stress (xem **Bảng 8**), làm tăng khả năng thoái biến và các yếu tố tạo thành trong quá trình sản xuất. Kháng thể kháng SORT1 S-60 đã mô tả trên đây và các biến thể S-60-1, S-60-2, S-60-3, S-60-4, S-60-7, và S-60-8 còn chứa asparagin ở vị trí 33 trong V_L. Cụ thể là, vị trí của vị trí khử amit N33 bên trong vị trí HVR-L1 có thể tác động đến khả năng liên kết của S-60-15 với SORT1. S-60-15.1 [N33T], một trong số vài biến thể S-60-15 đã được thử nghiệm, giữ được ái lực liên kết đáng kể với SORT1 so với S-60-15 (xem **Bảng 9**) và thể hiện ái lực liên kết với SORT1 được cải thiện đáng kể so với S-60 (xem **Bảng 11**; so với S-60-15 WT trong **Bảng 1**). Khả năng duy trì ái lực liên kết rất tốt này là bất ngờ đối với kháng thể có đột biến thế không ưu tiên trong HVR-L1 vì các gốc HVR-L1 có thể tiếp

xúc với kháng nguyên. Ngoài ra, bất ngờ là, biến thể S-60-15.1 [N33T] giữ được tác dụng điều hòa giảm SORT1 tăng, sự tiết PGRN tăng, và tác dụng phong bế sự liên kết PGRN với SORT1 tăng so với S-60 (xem **Bảng 12 và 13**). Các kết quả này cũng là bất ngờ vì đột biến thế không ưu tiên trong trình tự HVR cũng được dự đoán tương tự là tác động tiêu cực đến các đặc điểm chức năng của kháng thể. Thay vào đó, S-60-15.1 [N33T] giữ được các đặc điểm mong muốn của việc điều hòa giảm SORT1 bề mặt tế bào, làm tăng sự tiết PGRN, và phong bế sự liên kết của PGRN với SORT1 ngoài việc ổn định hơn so với các kháng thể đã được mô tả trên đây nhờ việc loại bỏ các yếu tố tác động của quy trình sản xuất ở vị trí 33 trong V_L.

Ví dụ 5: PK và PD của kháng thể kháng Sortilin ở động vật linh trưởng không phải người

Trong ví dụ này, dược động học (PK) và dược lực học (PD) của kháng thể kháng Sortilin S-60-15.1 [N33T] LALAPS sử dụng trong tĩnh mạch (IV) được xác định ở động vật linh trưởng không phải người.

Nguyên liệu và phương pháp

Các nghiên cứu dược động học và dược lực học liều đơn

Đối với các nghiên cứu dược động học liều đơn, khỉ cynomolgus được sử dụng kháng thể kháng Sortilin bằng liều IV đơn là 5mg/kg, 20mg/kg, 60mg/kg, hoặc 200mg/kg vào Ngày 0 (n = 3 động vật mỗi liều). Máu và CSF được rút từ các động vật ở nhiều thời điểm sau đó để thu được các nồng độ kháng thể kháng Sortilin trong huyết tương và dịch não tủy (CSF), là các kết quả đo dược động học kháng thể kháng Sortilin. Nồng độ Progranulin (PGRN) và các mức Sortilin (SORT1) trên các tế bào bạch cầu (WBCs), mà là các kết quả đo dược lực học, cũng được xác định.

Các nồng độ kháng thể kháng Sortilin được thử nghiệm bằng cách sử dụng thử nghiệm ELISA với kháng thể kháng idiotyp đặc hiệu kháng thể kháng Sortilin. Các nồng độ PGRN được thử nghiệm với kit ELISA đã có trên thị trường. Các mức SORT1 trên tế bào bạch cầu được thử nghiệm bằng cách sử dụng thử nghiệm ELISA, và được chuẩn hóa đến nồng độ protein.

Kết quả

Bảng 14 cung cấp các giá trị C_{max} trung bình trong huyết tương, AUC trung bình, và $t_{1/2}$

cho mỗi liều kháng thể kháng Sortilin được thử nghiệm.

Bảng 14. C_{max}, AUC trung bình, và $t_{1/2}$ cho các liều kháng thể kháng Sortilin đã chỉ định (n=3 cho mỗi liều).

Liều kháng thể	**C_{max} trung bình (µg/ml)**	**AUC trung bình (µg x giờ/ml)**	**t ½ giờ**
5mg/kg	156	2,870	4,7
20mg/kg	697	26,500	13,3
60mg/kg	2,570	118,000	42
200mg/kg	7,910	366,000	73,6

Như được thể hiện trong **FIG. 1A**, các mức biểu hiện SORT1 trong các tế bào bạch cầu ngoại vi giảm sau khi điều trị cho động vật linh trưởng không phải người bằng bất kỳ trong số các liều kháng thể kháng Sortilin đã thử nghiệm. Các liều kháng thể kháng Sortilin cao hơn (60 mg/kg, 200 mg/kg) gây ra tác dụng làm giảm các mức SORT1 vừa sớm hơn vừa kéo dài hơn trong các tế bào bạch cầu ngoại vi so với các liều kháng thể kháng Sortilin thấp hơn (5mg/kg, 20 mg/kg).

Các mức PGRN tăng trong huyết tương của động vật linh trưởng không phải người được sử dụng một lần tiêm IV kháng thể kháng Sortilin theo kiểu phụ thuộc liều và thời gian (**FIG. 1B**). Cụ thể là, các mức PGRN huyết tương tăng 3 đến 4 lần ở C_{max}, so với các mức đường cơ sở, đối với tất cả các liều kháng thể kháng Sortilin được thử nghiệm. Các mức PGRN huyết tương vẫn gia tăng trong khoảng thời gian dài hơn ở các liều kháng thể cao hơn. Ngoài ra, các mức PGRN huyết tương gia tăng tương ứng với các mức biểu hiện giảm của SORT1 trong các tế bào bạch cầu ngoại vi.

Các mức PGRN trong CSF cũng gia tăng ở động vật linh trưởng không phải người được sử dụng một lần tiêm IV kháng thể kháng Sortilin. Như được thể hiện trong FIG. 1C, các mức PGRN trong CSF tăng 2 đến 3 lần trên đường cơ sở ở động vật được sử dụng 20 mg/kg, 60 mg/kg, hoặc 200 mg/kg. Như được quan sát thấy với các mức PGRN huyết tương, các mức PGRN trong CSF vẫn gia tăng theo thời gian trong các nhóm liều kháng thể cao hơn.

Bảng 15 cung cấp các giá trị C_{max} trung bình trong CSF, AUC trung bình, và $t_{1/2}$

cho mỗi liều kháng thể kháng Sortilin được thử nghiệm ở động vật linh trưởng không phải người. Các nồng độ kháng thể kháng Sortilin trong CSF trung bình là xấp xỉ 0,1% lượng quan sát được trong huyết tương.

BẢNG 15. Các tham số PK của kháng thể kháng Sortilin trong CSF và thời gian bán thải được dự đoán ở động vật linh trưởng không phải người.

[1] Mức liều	C_{max} (µg/mL)	AUC_{all} (giờ*µg/mL)	CL (mL/giờ/kg)	$t_{1/2}$ giờ (ngày)
5mg/kg	20	184	20692	32,3 (1,34)
20mg/kg	2243	35717	745	23,8 (1)
60mg/kg	6842	113573	623	38,3 (1,6)
200mg/kg	4595	349187	1037	72,4 (3,02)

Các nghiên cứu dược động học và dược lực học liều lặp lại

Các nghiên cứu dược động học và dược lực học tiếp theo được thực hiện ở động vật linh trưởng không phải người được sử dụng kháng thể kháng Sortilin theo phác đồ liều lặp lại. Trong các nghiên cứu này, các động vật (2 đực và 2 cái) được cho sử dụng kháng thể kháng Sortilin ở liều 60mg/kg một lần mỗi tuần trong bốn tuần. Ở các thời điểm khác nhau sau đó, các mức biểu hiện SORT1 trong các tế bào bạch cầu ngoại vi được xác định. Ngoài ra, các mức huyết tương và CSF của kháng thể kháng Sortilin, được xác định.

Như được thể hiện trong **FIG. 2A**, các mức SORT1 trong các tế bào bạch cầu ngoại vi vẫn giảm trong suốt thời gian nghiên cứu. Các mức PGRN huyết tương tăng 5 đến 6 lần trên đường cơ sở ở các mức đỉnh (**FIG. 2B**). Sự giảm PGRN trong huyết tương được quan sát thấy sau khi sử dụng lần thứ tư và lần cuối cùng kháng thể kháng Sortilin; tuy nhiên, các mức PGRN huyết tương vẫn gia tăng 2 lần trên đường cơ sở. Ngoài ra, các mức PGRN trong CSF gia tăng 3 đến 4 lần trên đường cơ sở (**FIG. 2C**).

Sự tiếp xúc toàn thân của kháng thể kháng Sortilin, được đánh giá bằng Cmax trung bình và AUC_{0-168}, là 2100 µg/mL và 114.000 µg/mL × giờ vào Ngày 1, và 3020 µg/mL và 174.000 µg/mL × giờ vào Ngày 22. Các kết quả này chỉ ra rằng sự tiếp xúc này là cao hơn vào Ngày 22 so với Ngày 1, chỉ ra sự tích lũy của kháng thể.

Nồng độ trong CSF của kháng thể kháng Sortilin ở các động vật này nằm trong khoảng từ 0,03% đến 0,12% nồng độ quan sát được trong huyết tương, phù hợp với phân bố của các kháng thể khác trong CSF (Pestalozzi *và đồng tác giả*, (2000) J Clin Oncol 18(11):2349-51; Petereit *và đồng tác giả*, (2009) Mult Scler 15(2):189-92).

Các kết quả này cùng chỉ ra là biến thể S-60-15.1 [N33T], mặc dù có thời gian bán thải tương đối ngắn, vẫn duy trì hoạt tính *in vivo*, làm giảm các mức SORT1 trong các tế bào bạch cầu ngoại vi và làm tăng các mức PGRN trong huyết tương và CSF.

Ngoài ra, việc sử dụng IV của S-60-15.1 [N33T] cho khỉ cynomolgous trong nghiên cứu độc chất học liều lặp lại 4 tuần và 26 tuần đều được dung nạp tốt đến liều 200 mg/kg hàng tuần, và không có các phát hiện bất lợi mà phải loại bỏ việc thực hiện các nghiên cứu lâm sàng ở người dựa trên các phát hiện bất lợi này và các nghiên cứu độc chất học khác bao gồm các đánh giá về giải phóng xytokin, tỷ lệ tử vong, thể trọng, tốc độ và độ sâu hô hấp, và khả năng dung nạp khu trú ở vị trí tiêm. Do đó, S-60-15.1 [N33T] là thích hợp để thử nghiệm trong các nghiên cứu lâm sàng ở người của FTD và các chỉ định khác như được đề xuất ở đây.

Việc không có các phát hiện bất lợi về tác dụng gây độc từ việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin là bất ngờ do Sortilin đóng vai trò là thụ thể của một số phối tử và có nhiều vai trò trong vận chuyển và truyền tín hiệu tế bào (Nykjaer, A *và đồng tác giả,* (2012) *Trends Neurosci* 35: 261-270). Do Sortilin có nhiều phối tử và vai trò chức năng, việc sử dụng kháng thể kháng Sortilin có thể được dự đoán là gây ra các tác dụng nhầm đích; tuy nhiên, kháng thể S-60-15.1 [N33T] được dung nạp tốt ở các liều sử dụng.

Các trình tự của các vùng V_H của các biến thể kháng thể S-60, sự sắp xếp thẳng hàng với S-60, và các vị trí HVR

S-60 (SEQ ID NO: 56)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-1 (SEQ ID NO: 107)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISS**VR**YWGWIRQPPGKGLEWIG**S**IYHSGSTYY 60
S-60-2 (SEQ ID NO: 108)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISS**VR**YWGWIRQPPGKGLEWIG**A**IY**P**SGSTYY 60
S-60-3 (SEQ ID NO: 109)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-4 (SEQ ID NO: 110)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-7 (SEQ ID NO: 111)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-8 (SEQ ID NO: 112)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-10 (SEQ ID NO: 54)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-11 (SEQ ID NO: 54)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-12 (SEQ ID NO: 54)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-13 (SEQ ID NO: 55)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-14 (SEQ ID NO: 55)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-15 (SEQ ID NO: 56)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-15.1 (SEQ ID NO: 56)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-16 (SEQ ID NO: 56)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-18 (SEQ ID NO: 56)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-19 (SEQ ID NO: 54)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60
S-60-24 (SEQ ID NO: 56)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY 60

Sắp xếp thẳng hàng S-60

********** ********** **********

S-60-19 (SEQ ID NO: 54 tiếp theo)
NPSLKS**Q**VTISVDTSKNQFSL**E**LSSVTAADTAVYYCARQGSI**Q**QGYYGMDVWGQGTTVTVSS 122
S-60-24 (SEQ ID NO: 56 tiếp theo)
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARQGSIKQGYYGMDVWGQGTTVTVSS 122
Sắp xếp thẳng hàng S-60
****:*:**************:********************:******************
S-60 HVR H2 (SEQ ID NO: 2 tiếp theo)
NPSLKS----------
S-60 HVR H3 (SEQ ID NO: 6)
----------ARQGSIKQGYYGMDV----------

Các trình tự của các vùng V_L của các biến thể kháng thể S-60, sự sắp xếp thẳng hàng với S-60, và các vị trí HVR

S-60 (SEQ ID NO: 79)
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
S-60-1 (SEQ ID NO: 113)
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
S-60-2 (SEQ ID NO: 114)
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
S-60-3 (SEQ ID NO: 115)
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLL**R**SNGYNYLDWYLQKPGQ**P**PQLLIYLGSNR**V** 60
S-60-4 (SEQ ID NO: 116)
DIVMTQSPLSLPVTPGE**S**ASISCRSSQ**G**LL**R**SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
S-60-7 (SEQ ID NO: 117)
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLL**R**SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
S-60-8 (SEQ ID NO: 118)
DIVMTQSPLSLPVTPG**G**PASISCRSSQSLL**R**SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
S-60-10 (SEQ ID NO: 57)
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLL**R**SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
S-60-11 (SEQ ID NO: 58)
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLL**R**SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
S-60-12 (SEQ ID NO: 59)
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLL**R**SNGYNYLDWYLQKPGQ**P**PQLLIYLGSNR**V** 60
S-60-13 (SEQ ID NO: 57)
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLL**R**SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60
S-60-14 (SEQ ID NO: 58)

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLL**R**SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60

S-60-15 (SEQ ID NO: 57)

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLL**R**SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60

S-60-15.1 (SEQ ID NO: 60)

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLL**R**S**T**GYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60

S-60-16 (SEQ ID NO: 77)

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLL**R**SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60

S-60-18 (SEQ ID NO: 78)

DIVMTQSPLSLPVTPG**G**PASISCRSSQSLL**R**SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60

S-60-19 (SEQ ID NO: 79)

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60

S-60-24 (SEQ ID NO: 80)

DIVMTQSPLSLPVTPGE**S**ASISCRSSQ**G**LL**R**SNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA 60

Sắp xếp thẳng hàng S-60

********** *********.**:********** **********.

S-60 HVR L1 (SEQ ID NO: 27)

----------RSSQSLLHSNGYNYLD----------

S-60 HVR L2 (SEQ ID NO: 29)

----------LGSNRA

S-60 (SEQ ID NO: 79 tiếp theo)

SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGTKVEIK 112

S-60-1 (SEQ ID NO: 113 tiếp theo)

SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGTKVEIK 112

S-60-2 (SEQ ID NO: 114 tiếp theo)

SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGTKVEIK 112

S-60-3 (SEQ ID NO: 115 tiếp theo)

SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGTKVEIK 112

S-60-4 (SEQ ID NO: 116 tiếp theo)

SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGTKVEIK 112

S-60-7 (SEQ ID NO: 117 tiếp theo)

SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGTKVEIK 112

S-60-8 (SEQ ID NO: 118 tiếp theo)

SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGTKVEIK 112

S-60-10 (SEQ ID NO: 57 tiếp theo)

SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR**A**EAEDVGVYYCMQQQE**A**PLTFGGGTKVEIK 112

S-60-11 (SEQ ID NO: 58 tiếp theo)

SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQE**A**PLTFGGGTKVEIK 112

S-60-12 (SEQ ID NO: 59 tiếp theo)

SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGTKVEIK 112
S-60-13 (SEQ ID NO: 57 tiếp theo)
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR**A**EAEDVGVYYCMQQQE**A**PLTFGGGTKVEIK 112
S-60-14 (SEQ ID NO: 58 tiếp theo)
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQE**A**PLTFGGGTKVEIK 112
S-60-15 (SEQ ID NO: 57 tiếp theo)
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR**A**EAEDVGVYYCMQQQE**A**PLTFGGGTKVEIK 112
S-60-15.1 (SEQ ID NO: 60 tiếp theo)
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR**A**EAEDVGVYYCMQQQE**A**PLTFGGGTKVEIK 112
S-60-16 (SEQ ID NO: 77 tiếp theo)
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG**A**YYCMQQQE**A**PLTFGGGTKVEIK 112
S-60-18 (SEQ ID NO: 78 tiếp theo)
SGVPDR**L**SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGTKVEIK 112
S-60-19 (SEQ ID NO: 79 tiếp theo)
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQETPLTFGGGTKVEIK 112
S-60-24 (SEQ ID NO: 80 tiếp theo)
SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQQQE**A**PLTFGGGTKVEIK 112
Sắp xếp thẳng hàng S-60
******:***************.******.********:**************
S-60 HVR L2 (SEQ ID NO: 29 tiếp theo)
S----------
S-60 HVR L3 (SEQ ID NO: 33)
----------MQQQETPLT----------

Bảng 16: Các trình tự chuỗi nặng HVR H1 của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	**HVR H1**	**SEQ ID NO:**
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M];	YSISSGYYWG	1

S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24		

Bảng 17: Các trình tự chuỗi nặng HVR H2 của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	**HVR H2**	**SEQ ID NO:**
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	TIYHSGSTYYNPSLKS	2
S-60-13; S-60-14	TIYHSGSTYYNPSLES	3
Công thức I	TIYHSGSTYYNPSLX$_1$S X$_1$ là K hoặc E	4

Bảng 18: Các trình tự chuỗi nặng HVR H3 của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	**HVR H3**	**SEQ ID NO:**
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-19	ARQGSIQQGYYGMDV	5
S-60; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4	ARQGSIKQGYYGMDV	6

[N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-24		
Công thức II	ARQGSIX$_1$QGY YGMDV X$_1$ là Q hoặc K	7

Bảng 19: Các trình tự chuỗi nhẹ HVR L1 của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	**HVR L1**	**SEQ ID NO:**
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-16; S-60-18	RSSQSLLRSNG YNYLD	8
S-60-15.1 [N33T]	RSSQSLLRSTG YNYLD	9
S-60-15.2 [N33S]	RSSQSLLRSSG YNYLD	10
S-60-15.3 [N33G]	RSSQSLLRSGG YNYLD	11
S-60-15.4 [N33R]	RSSQSLLRSRG YNYLD	12
S-60-15.5 [N33D]	RSSQSLLRSDG YNYLD	13
S-60-15.6 [N33H]	RSSQSLLRSHG YNYLD	14
S-60-15.7 [N33K]	RSSQSLLRSKG YNYLD	15
S-60-15.8 [N33Q]	RSSQSLLRSQG	16

(Các) kháng thể	HVR L1	SEQ ID NO:
	YNYLD	
S-60-15.9 [N33Y]	RSSQSLLRSYG YNYLD	17
S-60-15.10 [N33E]	RSSQSLLRSEG YNYLD	18
S-60-15.11 [N33W]	RSSQSLLRSWG YNYLD	19
S-60-15.12 [N33F]	RSSQSLLRSFG YNYLD	20
S-60-15.13 [N33I]	RSSQSLLRSIGY NYLD	21
S-60-15.14 [N33V]	RSSQSLLRSVG YNYLD	22
S-60-15.15 [N33A]	RSSQSLLRSAG YNYLD	23
S-60-15.16 [N33M]	RSSQSLLRSMG YNYLD	24
S-60-15.17 [N33L]	RSSQSLLRSLG YNYLD	25
S-60; S-60-19	RSSQSLLHSNG YNYLD	26
S-60-24	RSSQGLLRSNG YNYLD	27
Công thức III	RSSQX_1LLX_2SX_3GYNYLD X_1 là S hoặc G X_2 là R hoặc H X_3 là N, T, S, G, R, D, H, K, Q, Y,	28

(Các) kháng thể	HVR L1	SEQ ID NO:
	E, W, F, I, V, A, M, hoặc L	

Bảng 20: Các trình tự chuỗi nhẹ HVR L2 của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	HVR L2	SEQ ID NO:
S-60; S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	LGSNRAS	29
S-60-12	LGSNRVS	30
Công thức IV	LGSNRX_1S X_1 là A hoặc V	31

Bảng 21: Các trình tự chuỗi nhẹ HVR L3 của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	HVR L3	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10	MQQQEAPLT	32

[N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-24		
S-60; S-60-12; S-60-18; S-60-19	MQQQETPLT	33
Công thức V	MQQQEX$_1$PLT X$_1$ là A hoặc T	34

Bảng 22: Các trình tự khung chuỗi nặng 1 của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	VH FR1	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSG	35

Bảng 23: Các trình tự khung chuỗi nặng 2 của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	VH FR2	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-	WIRQPPGKGLEWIG	36

60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24		

Bảng 24: Các trình tự khung chuỗi nặng 3 của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	**VH FR3**	**SEQ ID NO:**
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-19	QVTISVDTSKN QFSLELSSVTA ADTAVYYC	37
S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-24	RVTISVDTSKN QFSLKLSSVTA ADTAVYYC	38
Công thức VI	X_1VTISVDTSK NQFSLX_2LSSV TAADTAVYYC X_1 là Q hoặc R X_2 là E hoặc K	39

Bảng 25: Các trình tự khung chuỗi nặng 4 của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	**VH FR4**	**SEQ ID**

		NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	WGQGTTVTVSS	40

Bảng 26: Các trình tự khung chuỗi nhẹ 1 của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	VL FR1	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-19	DIVMTQSPLSL PVTPGEPASISC	41
S-60-18	DIVMTQSPLSL PVTPGGPASISC	42
S-60-24	DIVMTQSPLSL PVTPGESASISC	43
Công thức VII	DIVMTQSPLSL PVTPGX_1X_2ASI SC	44

	X_1 là E hoặc G X_2 là P hoặc S	

Bảng 27: Các trình tự khung chuỗi nhẹ 2 của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	VL FR2	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-11; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24	WYLQKPGQSP QLLIY	45
S-60-12	WYLQKPGQPP QLLIY	46
Công thức VIII	WYLQKPGQX_1P QLLIY X_1 là S hoặc P	47

Bảng 28: Các trình tự khung chuỗi nhẹ 3 của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	VL FR3	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-13; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11	GVPDRFSGSGS GTDFTLKISRA EAEDVGVYYC	48

[N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13 [N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]		
S-60-11; S-60-12; S-60-14; S-60-19; S-60-24	GVPDRFSGSGS GTDFTLKISRV EAEDVGVYYC	49
S-60-16	GVPDRFSGSGS GTDFTLKISRV EAEDVGAYYC	50
S-60-18	GVPDRLSGSGS GTDFTLKISRV EAEDVGVYYC	51
Công thức IX	GVPDRX_1SGSG SGTDFTLKISR X_2EAEDVGX_3Y YC X_1 là F hoặc L X_2 là A hoặc V X_3 là V hoặc A	52

Bảng 29: Các trình tự khung chuỗi nhẹ 4 của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	**VL FR4**	**SEQ ID NO:**
S-60-10; S-60-11; S-60-12; S-60-13; S-60-14; S-60-15 [N33 (wt)]; S-60-15.1 [N33T]; S-60-15.2 [N33S]; S-60-15.3 [N33G]; S-60-15.4 [N33R]; S-60-15.5 [N33D]; S-60-15.6 [N33H]; S-60-15.7 [N33K]; S-60-15.8 [N33Q]; S-60-15.9 [N33Y]; S-60-15.10 [N33E]; S-60-15.11 [N33W]; S-60-15.12 [N33F]; S-60-15.13	FGGGTKVEIK	53

[N33I]; S-60-15.14 [N33V]; S-60-15.15 [N33A]; S-60-15.16 [N33M]; S-60-15.17 [N33L]; S-60-16; S-60-18; S-60-19; S-60-24		

Bảng 30: Các trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	HCVR	SEQ ID NO:
S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19	QVQLQESGPGLVKPSETLSLT CAVSGYSISSGYYWGWIRQPP GKGLEWIGTIYHSGSTYYNPS LKSQVTISVDTSKNQFSLELSS VTAADTAVYYCARQGSIQQG YYGMDVWGQGTTVTVSS	54
S-30-13, S-60-14	QVQLQESGPGLVKPSETLSLT CAVSGYSISSGYYWGWIRQPP GKGLEWIGTIYHSGSTYYNPS LESRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARQGSIQQG YYGMDVWGQGTTVTVSS	55
S-60, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-	QVQLQESGPGLVKPSETLSLT CAVSGYSISSGYYWGWIRQPP GKGLEWIGTIYHSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARQGSIKQG YYGMDVWGQGTTVTVSS	56

(Các) kháng thể	HCVR	SEQ ID NO:
16, S-60-18, S-60-24		

Bảng 31: Các trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể kháng SORT1

(Các) kháng thể	LCVR	SEQ ID NO:
S-60-10; S-60-13; S-60-15 [N33 (wt)]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	57
S-60-11; S-60-14	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	58
S-60-12	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSNGYNYLDWYL QKPGQPPQLLIYLGSNRVSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQQQETPLTF GGGTKVEIK	59
S-60-15.1 [N33T]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSTGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF	60

(Các) kháng thể	LCVR	SEQ ID NO:
	GGGTKVEIK	
S-60-15.2 [N33S]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSSGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	61
S-60-15.3 [N33G]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSGGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	62
S-60-15.4 [N33R]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSRGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	63
S-60-15.5 [N33D]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSDGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	64
S-60-15.6 [N33H]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSHGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE	65

(Các) kháng thể	LCVR	SEQ ID NO:
	AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	
S-60-15.7 [N33K]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSKGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	66
S-60-15.8 [N33Q]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSQGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	67
S-60-15.9 [N33Y]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSYGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	68
S-60-15.10 [N33E]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSEGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	69
S-60-15.11 [N33W]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSWGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV	70

(Các) kháng thể	LCVR	SEQ ID NO:
	PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	
S-60-15.12 [N33F]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSFGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	71
S-60-15.13 [N33I]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSIGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	72
S-60-15.14 [N33V]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSVGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	73
S-60-15.15 [N33A]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSAGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	74
S-60-15.16 [N33M]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSMGYNYLDWYL	75

(Các) kháng thể	LCVR	SEQ ID NO:
	QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	
S-60-15.17 [N33L]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSLGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRAE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	76
S-60-16	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGAYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	77
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTPGGPASIS CRSSQSLLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRLSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQQQETPLTF GGGTKVEIK	78
S-60, S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASIS CRSSQSLLHSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQQQETPLTF GGGTKVEIK	79
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVTPGESASIS	80

(Các) kháng thể	LCVR	SEQ ID NO:
	CRSSQGLLRSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQQQEAPLTF GGGTKVEIK	

Bảng 32: Các trình tự axit amin Sortilin

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
Sortilin người	10 20 30 40 50 MERPWGAADG LSRWPHGLGL LLLLQLLPPS TLSQDRLDAP PPPAAPLPRW 60 70 80 90 100 SGPIGVSWGL RAAAAGGAFP RGGRWRRSAP GEDEECGRVR DFVAKLANNT 110 120 130 140 150 HQHVFDDLRG SVSLSWVGDS TGVILVLTTF HVPLVIMTFG QSKLYRSEDY 160 170 180 190 200 GKNFKDITDL INNTFIRTEF GMAIGPENSG KVVLTAEVSG GSRGGRIFRS 210 220 230 240 250 SDFAKNFVQT DLPFHPLTQM MYSPQNSDYL LALSTENGLW VSKNFGGKWE 260 270 280 290 300 EIHKAVCLAK WGSDNTIFFT TYANGSCKAD LGALELWRTS DLGKSFKTIG 310 320 330 340 350 VKIYSFGLGG RFLFASVMAD KDTTRRIHVS TDQGDTWSMA QLPSVGQEQF 360 370 380 390 400 YSILAANDDM VFMHVDEPGD TGFGTIFTSD DRGIVYSKSL DRHLYTTTGG 410 420 430 440 450 ETDFTNVTSL RGVYITSVLS EDNSIQTMIT FDQGGRWTHL RKPENSECDA 460 470 480 490 500 TAKNKNECSL HIHASYSISQ KLNVPMAPLS EPNAVGIVIA HGSVGDAISV 510 520 530 540 550 MVPDVYISDD GGYSWTKMLE GPHYYTILDS GGIIVAIEHS SRPINVIKFS 560 570 580 590 600 TDEGQCWQTY TFTRDPIYFT GLASEPGARS MNISIWGFTE SFLTSQWVSY 610 620 630 640 650	81

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
	TIDFKDILER NCEEKDYTIW LAHSTDPEDY EDGCILGYKE QFLRLRKSSV 660 670 680 690 700 CQNGRDYVVT KQPSICLCSL EDFLCDFGYY RPENDSKCVE QPELKGHDL**E** 710 720 730 740 750 FCLYGREEHL TTNGYRKIPG DKCQGGVNPV REVKDLKKKC TSNFLSPEKQ 760 770 780 790 800 NSKSNSVPII LAIVGLMLVT VVAGVLIVKK YVCGGRFLVH RYSVLQQHAE 810 820 830 ANGVDGVDAL DTASHTNKSG YHDDSDEDLL E	
Sortilin chuột nhắt	MERPRGAADG LLRWPLGLLL LLQLLPPAAV GQDRLDAPPP PAPPLLRWAG PVGVSWGLRA AAPGGPVPRA GRWRRGAPAE DQDCGRLPDF IAKLTNNTHQ HVFDDLSGSV SLSWVGDSTG VILVLTTFQV PLVIVSFGQS KLYRSEDYGK NFKDITNLIN NTFIRTEFGM AIGPENSGKV ILTAEVSGGS RGGRVFRSSD FAKNFVQTDL PFHPLTQMMY SPQNSDYLLA LSTENGLWVS KNFGEKWEEI HKAVCLAKWG PNNIIFFTTH VNGSCKADLG ALELWRTSDL GKTFKTIGVK IYSFGLGGRF LFASVMADKD TTRRIHVSTD QGDTWSMAQL PSVGQEQFYS ILAANEDMVF MHVDEPGDTG FGTIFTSDDR GIVYSKSLDR HLYTTTGGET DFTNVTSLRG VYITSTLSED NSIQSMITFD QGGRWEHLRK PENSKCDATA KNKNECSLHI HASYSISQKL NVPMAPLSEP NAVGIVIAHG SVGDAISVMV PDVYISDDGG YSWAKMLEGP HYYTILDSGG IIVAIEHSNR PINVIKFSTD EGQCWQSYVF TQEPIYFTGL ASEPGARSMN ISIWGFTESF ITRQWVSYTV DFKDILERNC EEDDYTTWLA HSTDPGDYKD GCILGYKEQF LRLRKSSVCQ NGRDYVVAKQ PSVCPCSLED FLCDFGYFRP ENASECVEQP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGYRKIPGDK CQGGMNPARE VKDLKKKCTS NFLNPTKQNS KSNSVPIILA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV CGGRFLVHRY SVLQQHAEAD GVEALDSTSH AKSGYHDDSD EDLLE	82
Sortilin chuột cống	MERPRGAADG LLRWPLGLLL LLQLLPPAAV GQDRLDAPPP PAPPLLRWAG PVGVSWGLRA AAPGGPVPRA GRWRRGAPAE DQDCGRLPDF IAKLTNNTHQ HVFDDLSGSV SLSWVGDSTG VILVLTTFQV PLVIVSFGQS KLYRSEDYGK NFKDITNLIN NTFIRTEFGM AIGPENSGKV ILTAEVSGGS RGGRVFRSSD FAKNFVQTDL PFHPLTQMMY SPQNSDYLLA LSTENGLWVS KNFGEKWEEI HKAVCLAKWG PNNIIFFTTH VNGSCKADLG ALELWRTSDL GKTFKTIGVK IYSFGLGGRF LFASVMADKD TTRRIHVSTD QGDTWSMAQL PSVGQEQFYS ILAANDDMVF MHVDEPGDTG FGTIFTSDDR GIVYSKSLDR HLYTTTGGET DFTNVTSLRG VYITSTLSED NSIQSMITFD QGGRWEHLQK PENSKCDATA KNKNECSLHI HASYSISQKL NVPMAPLSEP NAVGIVIAHG SVGDAISVMV PDVYISDDGG YSWAKMLEGP HYYTILDSGG IIVAIEHSNR PINVIKFSTD	83

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
	EGQCWQSYVF SQEPVYFTGL ASEPGARSMN ISIWGFTESF LTRQWVSYTI DFKDILERNC EENDYTTWLA HSTDPGDYKD GCILGYKEQF LRLRKSSVCQ NGRDYVVAKQ PSICPCSLED FLCDFGYFRP ENASECVEQP ELKGHELEFC LYGKEEHLTT NGYRKIPGDR CQGGMNPARE VKDLKKKCTS NFLNPKKQNS KSSSVPIILA IVGLMLVTVV AGVLIVKKYV CGGRFLVHRY SVLQQHAEAD GVEALDTASH AKSGYHDDSD EDLLE	

Bảng 33: Các trình tự peptit S-60-15

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
Motif Asp-box	(S/T)-X-(D/N)-X-X-X-X-(W/F/Y) X là axit amin bất kỳ	84
Motif Asp-box	X-X-(S/T)-X-(D/N)-X-G-X-(T/S)-(W/F/Y)-X X là axit amin bất kỳ	85
Motif Asp-box trong Sortilin người (gốc 200-207)	SSDFAKNF	86
Peptit S-60-15	**N**QFSLK	87
Peptit S-60-15	**Q**GYYG**M**DVWG**Q**GTTVTVSSASTK	88
Peptit S-60-15	DYFPEPVTVS**WN**SGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTK	89
Peptit S-60-15	DTL**M**ISR	90
Peptit S-60-15	TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV H**N**AK	91
Peptit S-60-15	VVSVLTVLHQDWLN**G**K	92
Peptit S-60-15	EPQVYTLPPSQEE**M**TK	93
Peptit S-60-15	**N**QVSLTCLVK	94
Peptit S-60-15	GFYPSDIAVEWES**N**GQPENNYK	95
Peptit S-60-15	WQEGNVFSCSV**M**HEALH**N**HYTQK	96

Peptit S-60-15	DIV**M**TQSPLSLPVTPGEPASISCR	97
Peptit S-60-15	SS**Q**SLLR	98
Peptit S-60-15	S**N**GYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNR	99
Peptit S-60-15	AEAEDVGVYYC**M**QQQEAPLTFGGGTK	100
Peptit S-60-15	SGTASVVCLL**N**NFYPR	101
Peptit S-60-15	VD**N**ALQSGNSQESVTEQDSK	102

Bảng 34: Các trình tự axit amin miền Fc

Mô tả	**Trình tự**	**SEQ ID NO**
huIgG1 LALAPS Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK	103
huIgG1 LALAPS Fc không có lysin đầu cùng C	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG	104

Bảng 35: Các trình tự axit amin chuỗi nặng có chiều dài đầy đủ

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19 với Fc LALAPS có Lysin đầu cùng C	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISS GYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY NPSLKSQVTISVDTSKNQFSLELSSVTAADT AVYYCARQGSIQQGYYGMDVWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	105
S-60-10, S-60-11, S-60-12, S-60-19 với Fc LALAPS không có Lysin đầu cùng C	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISS GYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY NPSLKSQVTISVDTSKNQFSLELSSVTAADT AVYYCARQGSIQQGYYGMDVWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV	106

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
	VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG	
S-60-13, S-60-14 với Fc LALAPS <u>có Lysin đầu cùng C</u>	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISS GYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY NPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARQGSIQQGYYGMDVWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	135
S-60-13, S-60-14 với Fc LALAPS <u>không có Lysin đầu cùng C</u>	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISS GYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY NPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT	136

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
	AVYYCARQGSIQQGYYGMDVWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG	
S-60, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISS GYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARQGSIKQGYYGMDVWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS	137

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
[N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-60-18, S-60-24 <u>với Fc LALAPS có Lysin đầu cùng C</u>	KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	
S-60, S-60-15 [N33 (wt)], S-60-15.1 [N33T], S-60-15.2 [N33S], S-60-15.3 [N33G], S-60-15.4 [N33R], S-60-15.5 [N33D], S-60-15.6 [N33H], S-60-15.7 [N33K], S-60-15.8 [N33Q], S-60-15.9 [N33Y], S-60-15.10 [N33E], S-60-15.11 [N33W], S-60-15.12 [N33F], S-60-15.13 [N33I], S-60-15.14 [N33V], S-60-15.15 [N33A], S-60-15.16 [N33M], S-60-15.17 [N33L], S-60-16, S-	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISS GYYWGWIRQPPGKGLEWIGTIYHSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARQGSIKQGYYGMDVWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	138

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
60-18, S-60-24 với Fc LALAPS không có Lysin đầu cùng C		

Bảng 36: Các trình tự axit amin chuỗi nhẹ có chiều dài đầy đủ

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
S-60-10; S-60-13; S-60-15 [N33 (wt)]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	139
S-60-11; S-60-14	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY	140

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
	SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	
S-60-12	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSNGYNYLDW YLQKPGQPPQLLIYLGSNRV SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQQQETP LTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	141
S-60-15.1 [N33T]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSTGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	142
S-60-15.2 [N33S]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSSGYNYLDWY LQKPGQSPQLLIYLGSNRAS	143

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR AEAEDVGVYYCMQQQEAP LTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	
S-60-15.3 [N33G]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSGGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	144
S-60-15.4 [N33R]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSRGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY	145

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
	SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	
S-60-15.5 [N33D]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSDGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	146
S-60-15.6 [N33H]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSHGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	119
S-60-15.7 [N33K]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSKGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA	120

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	
S-60-15.8 [N33Q]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSQGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	121
S-60-15.9 [N33Y]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSYGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY	122

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
	SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	
S-60-15.10 [N33E]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSEGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	123
S-60-15.11 [N33W]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSWGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	124
S-60-15.12 [N33F]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSFGYNYLDWY LQKPGQSPQLLIYLGSNRAS	125

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR AEAEDVGVYYCMQQQEAP LTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	
S-60-15.13 [N33I]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSIGYNYLDWY LQKPGQSPQLLIYLGSNRAS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISR AEAEDVGVYYCMQQQEAP LTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	126
S-60-15.14 [N33V]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSVGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY	127

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
	SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	
S-60-15.15 [N33A]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSAGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	128
S-60-15.16 [N33M]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSMGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	129
S-60-15.17 [N33L]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSLGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA	130

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RAEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	
S-60-16	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLRSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGAYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	131
S-60-18	DIVMTQSPLSLPVTPGGPASI SCRSSQSLLRSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRLSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQQQETP LTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYS	132

Mô tả	Trình tự	SEQ ID NO
	LSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	
S-60, S-60-19	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLHSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQQQETP LTFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	133
S-60-24	DIVMTQSPLSLPVTPGESASI SCRSSQGLLRSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQQQEA PLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	134

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể liên kết với protein Sortilin người, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 60.

2. Kháng thể liên kết với protein Sortilin người, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 56 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 57.

3. Kháng thể liên kết với protein Sortilin người, trong đó kháng thể này chứa chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 137 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 142.

4. Kháng thể liên kết với protein Sortilin người, trong đó kháng thể này chứa chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 138 và chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 142.

5. Kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó protein Sortilin người bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 81.

6. Kháng thể theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó kháng thể này là thuộc lớp IgG, lớp IgM, hoặc lớp IgA.

7. Kháng thể theo điểm 6, trong đó kháng thể này là thuộc lớp IgG và có isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4.

8. Kháng thể theo điểm 7, trong đó:

(a) kháng thể này là isotyp IgG1 hoặc IgG2 và vùng Fc chứa sự thế axit amin ở vị trí P331S, trong đó việc đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

(b) kháng thể này là isotyp IgG1 và vùng Fc chứa các sự thế axit amin ở các vị trí L234A, L235A, và P331S, trong đó việc đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

(c) kháng thể này là isotyp IgG1, IgG2, hoặc IgG4 và vùng Fc chứa các sự thế axit amin ở vị trí N297A, trong đó việc đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU; hoặc

(d) vùng Fc chứa sự thế axit amin ở các vị trí S267E và L328F, trong đó việc đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU.

9. Kháng thể theo điểm 8, trong đó kháng thể này là isotyp IgG1 và vùng Fc chứa các sự thế axit amin ở các vị trí L234A, L235A, và P331S, trong đó việc đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU.

10. Kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó kháng thể này là kháng thể người, kháng thể đặc hiệu kép, kháng thể đơn dòng, kháng thể đa giá, hoặc kháng thể liên hợp.

11. Kháng thể theo điểm 10, trong đó kháng thể này là kháng thể đặc hiệu kép nhận biết protein Sortilin và kháng nguyên thứ hai.

12. Kháng thể theo điểm 11, trong đó kháng nguyên thứ hai là kháng nguyên tạo thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não.

13. Kháng thể theo điểm 12, trong đó kháng nguyên thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm thụ thể transferrin (TR), thụ thể insulin (HIR), thụ thể yếu tố sinh trưởng giống insulin (IGFR), các protein liên quan đến thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp 1 và 2 (LPR-1 và 2), thụ thể độc tố bạch hầu, CRM197, kháng thể miền đơn llama, TMEM 30(A), miền tải nạp protein, TAT, Syn-B, penetratin, peptit poly-arginin, peptit angiopep, basigin, Glut1, CD98hc, và ANG1005.

14. Kháng thể theo điểm 1 hoặc 2, trong đó kháng thể này là đoạn kháng thể mà liên kết với protein Sortilin người.

15. Kháng thể theo điểm 14, trong đó đoạn kháng thể này là đoạn Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv, hoặc scFv.

16. Axit nucleic được phân lập chứa trình tự axit nucleic mã hóa kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15.

17. Vectơ chứa axit nucleic theo điểm 16.

18. Tế bào chủ được phân lập chứa vectơ theo điểm 17.

19. Phương pháp sản xuất kháng thể liên kết với Sortilin, bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ theo điểm 18 sao cho kháng thể này được sản sinh.

20. Phương pháp theo điểm 19, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước thu hồi kháng thể được sản sinh bởi tế bào chủ.

21. Dược phẩm chứa kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 và chất mang dược dụng.

22. Phương pháp *in vitro* ức chế sự tương tác giữa Sortilin được biểu hiện trên tế bào và Progranulin, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào biểu hiện Sortilin tiếp xúc với kháng thể kháng Sortilin theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 hoặc dược phẩm theo điểm 21.

23. Phương pháp theo điểm 22, trong đó phương pháp ức chế sự tương tác giữa Sortilin được biểu hiện trên tế bào và Progranulin này còn bao gồm bước làm giảm mức Sortilin được biểu hiện trên bề mặt tế bào.

24. Phương pháp theo điểm 22 hoặc điểm 23, trong đó phương pháp ức chế sự tương tác giữa Sortilin được biểu hiện trên tế bào và Progranulin này còn bao gồm bước làm tăng mức Progranulin ngoại bào.

1/6

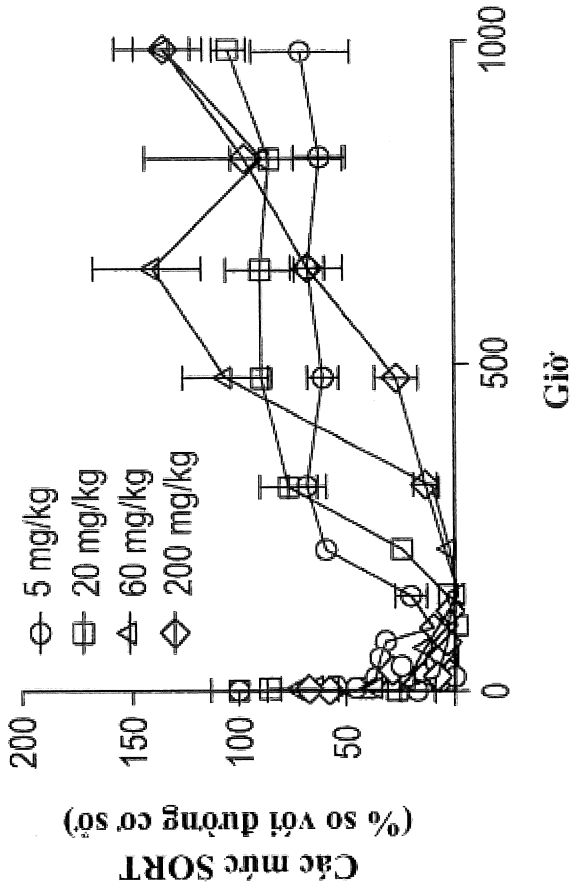

Các mức SORT
(% so với đường cơ sở)
200
150
100
50
0
500
1000
Giờ
5 mg/kg
20 mg/kg
60 mg/kg
200 mg/kg

FIG. 1A

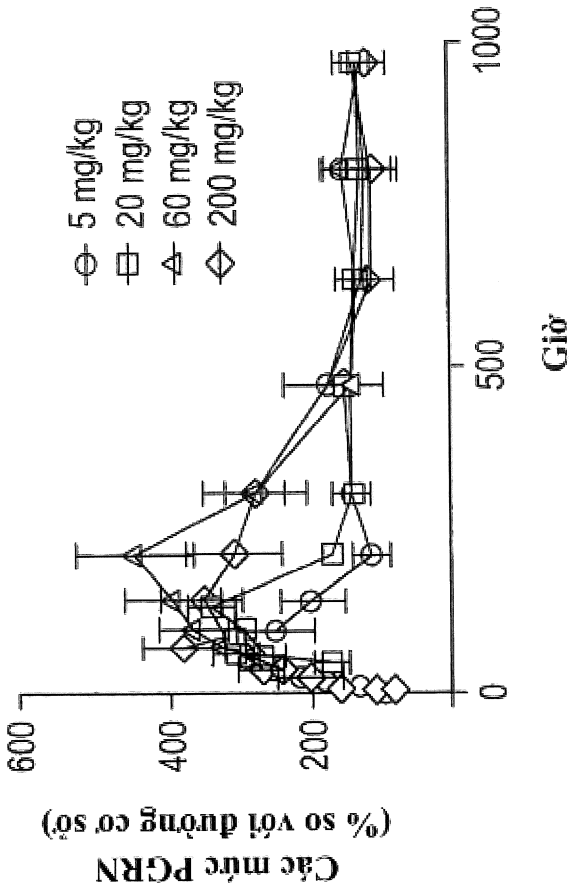

5 mg/kg
20 mg/kg
60 mg/kg
200 mg/kg
600
400
200
0
500
1000
Giờ
Các mức PGRN
(% so với đường cơ sở)

FIG. 1B

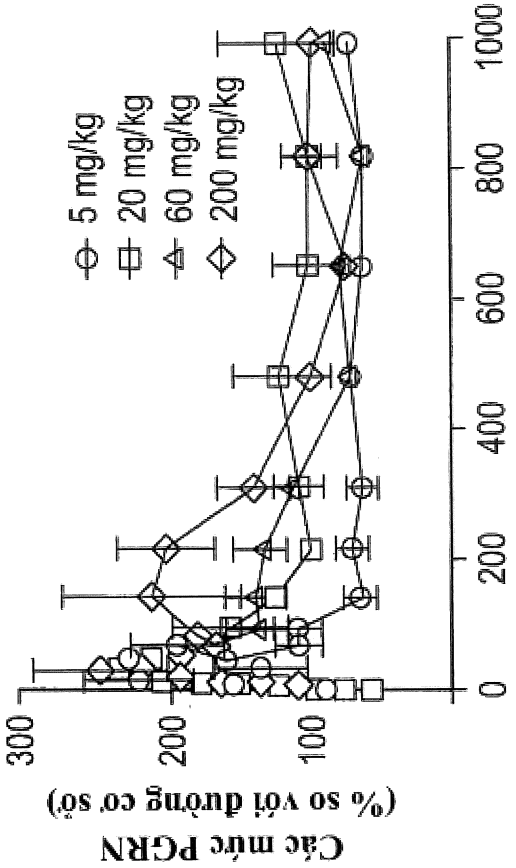

5 mg/kg
20 mg/kg
60 mg/kg
200 mg/kg
300
200
100
0
200
400
600
800
1000
Giờ
Các mức PGRN
(% so với đường cơ sở)

FIG. 1C

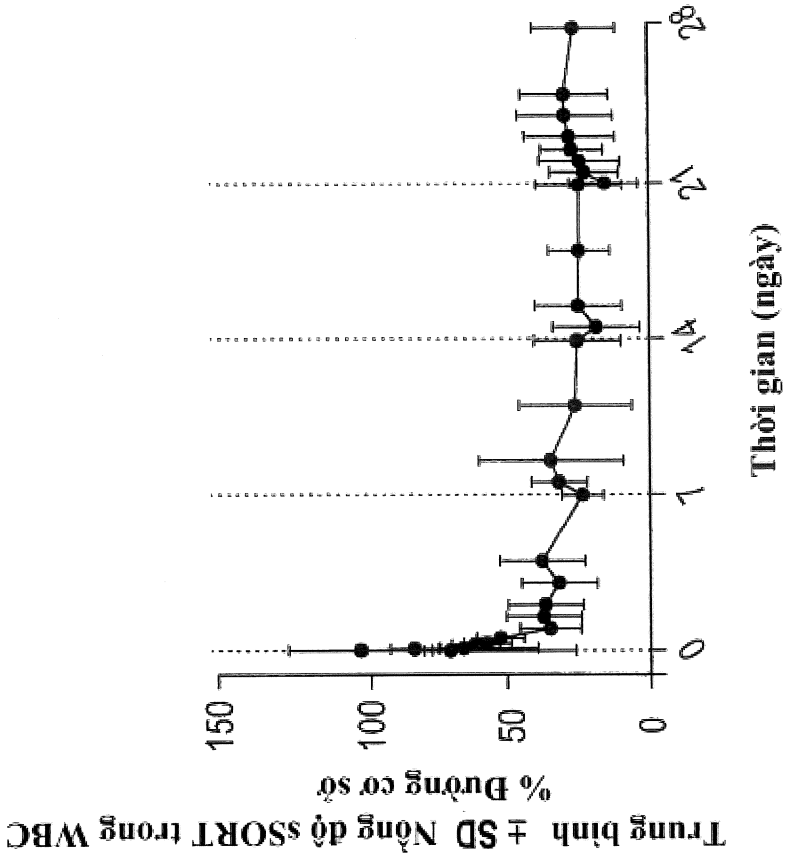

Trung bình ± SD Nồng độ sSORT trong WBC
% Đường cơ sở
150
100
50
0
0
1
4
12
28
Thời gian (ngày)

FIG. 2A

5/6

Nồng độ PGRN trong huyết tương, Trung bình ± SD
được chuẩn hóa theo đường cơ sở
8
6
4
2
0
7
14
21
28
35
42
Thời gian (ngày)

FIG. 2B

Nồng độ PGRN trong CSF, Trung bình ± SD
được chuẩn hóa theo đường cơ sở
0
2
4
6
0
1
14
21
28
35
42
Thời gian (ngày)

FIG. 2C

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Alector LLC

<120> KHÁNG THỂ LIÊN KẾT VỚI PROTEIN SORTILIN NGƯỜI, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ NÀY, DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP ỨC CHẾ SỰ TƯƠNG TÁC GIỮA SORTILIN VÀ PROGRANULIN IN VITRO

<130> 73502-20019.40

<140> Chưa được quy định
<141> Đồng thời như trên

<150> US 62/868,849
<151> 2019-06-28

<150> US 62/860,184
<151> 2019-06-11

<150> US 62/698,007
<151> 2018-07-13

<160> 146

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 1
Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly
 1   5   10

<210> 2
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 2
Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 3
Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Glu Ser
 1   5   10   15

<210> 4
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 15
<223> Xaa = Lys hoặc Glu

<400> 4
Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Xaa Ser
 1   5   10   15

<210> 5
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 5
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1   5   10   15

<210> 6
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 6

Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 7
<223> Xaa = Gln hoặc Lys

<400> 7
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Xaa Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 8
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 9
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 9
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Thr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 10
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 10
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 11
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 11
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Gly Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 12
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Arg Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 13
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 13
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 14
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 14
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1   5   10   15

<210> 15
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 15
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Lys Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1   5   10   15

<210> 16
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 16
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Gln Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1   5   10   15

<210> 17
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 17
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Tyr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1   5   10   15

<210> 18
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 18
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Glu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 19
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 19
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Trp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 20
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 20
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Phe Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 21
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 21
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 22
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 22
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Val Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 23
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 23
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Ala Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 24
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 24
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Met Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 25
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 25
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Leu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 26
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 26

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 27
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 27
Arg Ser Ser Gln Gly Leu Leu Arg Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 28
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 5
<223> Xaa = Ser hoặc Gly

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 8
<223> Xaa = Arg hoặc His

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 10
<223> Xaa = Asn, Thr, Ser, Gly, Arg, Asp, His, Lys, Gln, Tyr, Glu, Trp, Phe, Ile, Val, Ala, Met, hoặc Leu

<400> 28
Arg Ser Ser Gln Xaa Leu Leu Xaa Ser Xaa Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 29
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 30
Leu Gly Ser Asn Arg Val Ser
1 5

<210> 31
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 6
<223> Xaa = Ala hoặc Val

<400> 31
Leu Gly Ser Asn Arg Xaa Ser
1 5

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 32
Met Gln Gln Gln Glu Ala Pro Leu Thr
1 5

<210> 33
<211> 9
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 33
Met Gln Gln Gln Glu Thr Pro Leu Thr
 1   5

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 6
<223> Xaa = Ala hoặc Thr

<400> 34
Met Gln Gln Gln Glu Xaa Pro Leu Thr
 1   5

<210> 35
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 35
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1   5   10   15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
            20   25

<210> 36
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 36
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 37
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 37
Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Glu
1 5 10 15
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 38
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 38
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 39
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1
<223> Xaa = Gln hoặc Arg

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 16
<223> Xaa = Glu hoặc Lys

<400> 39
Xaa Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Xaa

```
 1               5                  10                  15
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
            20                  25                  30
```

<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 40
```
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1               5                  10
```

<210> 41
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 41
```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
            20
```

<210> 42
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 42
```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Gly Pro Ala Ser Ile Ser Cys
            20
```

<210> 43
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 43
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys
            20

<210> 44
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 17
<223> Xaa = Glu hoặc Gly

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 18
<223> Xaa = Pro hoặc Ser

<400> 44
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Xaa Xaa Ala Ser Ile Ser Cys
            20

<210> 45
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 45
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
 1   5   10   15

<210> 46
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 46
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 47
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 9
<223> Xaa = Ser hoặc Pro

<400> 47
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Xaa Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 48
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 48
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Lys Ile Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 49
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 49
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 50
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 50
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ala Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 51
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 51
Gly Val Pro Asp Arg Leu Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 52
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 6
<223> Xaa = Phe hoặc Leu

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 22
<223> Xaa = Ala hoặc Val

<220>
<221> BIẾN THỂ

<222> 29
<223> Xaa = Val hoặc Ala

<400> 52
Gly Val Pro Asp Arg Xaa Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1   5   10   15
Leu Lys Ile Ser Arg Xaa Glu Ala Glu Asp Val Gly Xaa Tyr Tyr Cys
            20   25   30

<210> 53
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 53
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1   5   10

<210> 54
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 54
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1   5   10   15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
            20   25   30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35   40   45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50   55   60
Lys Ser Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65   70   75   80
Leu Glu Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100   105   110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 55
<211> 122
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

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

<210> 56
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 56
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 57
<211> 112

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 57
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
                85   90   95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 58
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 58
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
                85   90   95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 59
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 59
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Val Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 60
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

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

<210> 61
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 61
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 62
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 62
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Gly Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 63
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 63
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

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

<210> 64
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 64

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

<210> 65
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 65

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20                  25                  30
His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
```

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

<210> 66
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 66

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

<210> 67
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 67

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 68
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 68
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Tyr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 69
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 69
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Glu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

```
                85                  90                  95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 70
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 70

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

<210> 71
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 71

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

<210> 72
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 72
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 73
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 73
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Val Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 74

<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 74
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Ala Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 75
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

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

<210> 76
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 76
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20   25   30
Leu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
                85   90   95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 77
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 77
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ala Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
                85   90   95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 78
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 78
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Leu Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 79
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 79
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 80
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 80
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

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

<210> 81
<211> 831
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

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

Cys Leu Ala Lys Trp Gly Ser Asp Asn Thr Ile Phe Phe Thr Thr Tyr
260 265 270
Ala Asn Gly Ser Cys Lys Ala Asp Leu Gly Ala Leu Glu Leu Trp Arg
275 280 285
Thr Ser Asp Leu Gly Lys Ser Phe Lys Thr Ile Gly Val Lys Ile Tyr
290 295 300
Ser Phe Gly Leu Gly Gly Arg Phe Leu Phe Ala Ser Val Met Ala Asp
305 310 315 320
Lys Asp Thr Thr Arg Arg Ile His Val Ser Thr Asp Gln Gly Asp Thr
325 330 335
Trp Ser Met Ala Gln Leu Pro Ser Val Gly Gln Glu Gln Phe Tyr Ser
340 345 350
Ile Leu Ala Ala Asn Asp Asp Met Val Phe Met His Val Asp Glu Pro
355 360 365
Gly Asp Thr Gly Phe Gly Thr Ile Phe Thr Ser Asp Asp Arg Gly Ile
370 375 380
Val Tyr Ser Lys Ser Leu Asp Arg His Leu Tyr Thr Thr Thr Gly Gly
385 390 395 400
Glu Thr Asp Phe Thr Asn Val Thr Ser Leu Arg Gly Val Tyr Ile Thr
405 410 415
Ser Val Leu Ser Glu Asp Asn Ser Ile Gln Thr Met Ile Thr Phe Asp
420 425 430
Gln Gly Gly Arg Trp Thr His Leu Arg Lys Pro Glu Asn Ser Glu Cys
435 440 445
Asp Ala Thr Ala Lys Asn Lys Asn Glu Cys Ser Leu His Ile His Ala
450 455 460
Ser Tyr Ser Ile Ser Gln Lys Leu Asn Val Pro Met Ala Pro Leu Ser
465 470 475 480
Glu Pro Asn Ala Val Gly Ile Val Ile Ala His Gly Ser Val Gly Asp
485 490 495
Ala Ile Ser Val Met Val Pro Asp Val Tyr Ile Ser Asp Asp Gly Gly
500 505 510
Tyr Ser Trp Thr Lys Met Leu Glu Gly Pro His Tyr Tyr Thr Ile Leu
515 520 525
Asp Ser Gly Gly Ile Ile Val Ala Ile Glu His Ser Ser Arg Pro Ile
530 535 540
Asn Val Ile Lys Phe Ser Thr Asp Glu Gly Gln Cys Trp Gln Thr Tyr
545 550 555 560
Thr Phe Thr Arg Asp Pro Ile Tyr Phe Thr Gly Leu Ala Ser Glu Pro
565 570 575
Gly Ala Arg Ser Met Asn Ile Ser Ile Trp Gly Phe Thr Glu Ser Phe
580 585 590
Leu Thr Ser Gln Trp Val Ser Tyr Thr Ile Asp Phe Lys Asp Ile Leu
595 600 605
Glu Arg Asn Cys Glu Glu Lys Asp Tyr Thr Ile Trp Leu Ala His Ser
610 615 620
Thr Asp Pro Glu Asp Tyr Glu Asp Gly Cys Ile Leu Gly Tyr Lys Glu
625 630 635 640
Gln Phe Leu Arg Leu Arg Lys Ser Ser Val Cys Gln Asn Gly Arg Asp
645 650 655
Tyr Val Val Thr Lys Gln Pro Ser Ile Cys Leu Cys Ser Leu Glu Asp
660 665 670
Phe Leu Cys Asp Phe Gly Tyr Tyr Arg Pro Glu Asn Asp Ser Lys Cys

675 680 685
Val Glu Gln Pro Glu Leu Lys Gly His Asp Leu Glu Phe Cys Leu Tyr
690 695 700
Gly Arg Glu Glu His Leu Thr Thr Asn Gly Tyr Arg Lys Ile Pro Gly
705 710 715 720
Asp Lys Cys Gln Gly Gly Val Asn Pro Val Arg Glu Val Lys Asp Leu
725 730 735
Lys Lys Lys Cys Thr Ser Asn Phe Leu Ser Pro Glu Lys Gln Asn Ser
740 745 750
Lys Ser Asn Ser Val Pro Ile Ile Leu Ala Ile Val Gly Leu Met Leu
755 760 765
Val Thr Val Val Ala Gly Val Leu Ile Val Lys Lys Tyr Val Cys Gly
770 775 780
Gly Arg Phe Leu Val His Arg Tyr Ser Val Leu Gln Gln His Ala Glu
785 790 795 800
Ala Asn Gly Val Asp Gly Val Asp Ala Leu Asp Thr Ala Ser His Thr
805 810 815
Asn Lys Ser Gly Tyr His Asp Asp Ser Asp Glu Asp Leu Leu Glu
820 825 830

<210> 82
<211> 825
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 82
Met Glu Arg Pro Arg Gly Ala Ala Asp Gly Leu Leu Arg Trp Pro Leu
1 5 10 15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gln Leu Leu Pro Pro Ala Ala Val Gly Gln
20 25 30
Asp Arg Leu Asp Ala Pro Pro Pro Pro Ala Pro Pro Leu Leu Arg Trp
35 40 45
Ala Gly Pro Val Gly Val Ser Trp Gly Leu Arg Ala Ala Ala Pro Gly
50 55 60
Gly Pro Val Pro Arg Ala Gly Arg Trp Arg Arg Gly Ala Pro Ala Glu
65 70 75 80
Asp Gln Asp Cys Gly Arg Leu Pro Asp Phe Ile Ala Lys Leu Thr Asn
85 90 95
Asn Thr His Gln His Val Phe Asp Asp Leu Ser Gly Ser Val Ser Leu
100 105 110
Ser Trp Val Gly Asp Ser Thr Gly Val Ile Leu Val Leu Thr Thr Phe
115 120 125
Gln Val Pro Leu Val Ile Val Ser Phe Gly Gln Ser Lys Leu Tyr Arg
130 135 140
Ser Glu Asp Tyr Gly Lys Asn Phe Lys Asp Ile Thr Asn Leu Ile Asn
145 150 155 160
Asn Thr Phe Ile Arg Thr Glu Phe Gly Met Ala Ile Gly Pro Glu Asn
165 170 175
Ser Gly Lys Val Ile Leu Thr Ala Glu Val Ser Gly Gly Ser Arg Gly
180 185 190
Gly Arg Val Phe Arg Ser Ser Asp Phe Ala Lys Asn Phe Val Gln Thr
195 200 205

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

625 630 635 640
Leu Arg Leu Arg Lys Ser Ser Val Cys Gln Asn Gly Arg Asp Tyr Val
645 650 655
Val Ala Lys Gln Pro Ser Val Cys Pro Cys Ser Leu Glu Asp Phe Leu
660 665 670
Cys Asp Phe Gly Tyr Phe Arg Pro Glu Asn Ala Ser Glu Cys Val Glu
675 680 685
Gln Pro Glu Leu Lys Gly His Glu Leu Glu Phe Cys Leu Tyr Gly Lys
690 695 700
Glu Glu His Leu Thr Thr Asn Gly Tyr Arg Lys Ile Pro Gly Asp Lys
705 710 715 720
Cys Gln Gly Gly Met Asn Pro Ala Arg Glu Val Lys Asp Leu Lys Lys
725 730 735
Lys Cys Thr Ser Asn Phe Leu Asn Pro Thr Lys Gln Asn Ser Lys Ser
740 745 750
Asn Ser Val Pro Ile Ile Leu Ala Ile Val Gly Leu Met Leu Val Thr
755 760 765
Val Val Ala Gly Val Leu Ile Val Lys Lys Tyr Val Cys Gly Gly Arg
770 775 780
Phe Leu Val His Arg Tyr Ser Val Leu Gln Gln His Ala Glu Ala Asp
785 790 795 800
Gly Val Glu Ala Leu Asp Ser Thr Ser His Ala Lys Ser Gly Tyr His
805 810 815
Asp Asp Ser Asp Glu Asp Leu Leu Glu
820 825

<210> 83
<211> 825
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 83
Met Glu Arg Pro Arg Gly Ala Ala Asp Gly Leu Leu Arg Trp Pro Leu
1 5 10 15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gln Leu Leu Pro Pro Ala Ala Val Gly Gln
20 25 30
Asp Arg Leu Asp Ala Pro Pro Pro Pro Ala Pro Pro Leu Leu Arg Trp
35 40 45
Ala Gly Pro Val Gly Val Ser Trp Gly Leu Arg Ala Ala Ala Pro Gly
50 55 60
Gly Pro Val Pro Arg Ala Gly Arg Trp Arg Arg Gly Ala Pro Ala Glu
65 70 75 80
Asp Gln Asp Cys Gly Arg Leu Pro Asp Phe Ile Ala Lys Leu Thr Asn
85 90 95
Asn Thr His Gln His Val Phe Asp Asp Leu Ser Gly Ser Val Ser Leu
100 105 110
Ser Trp Val Gly Asp Ser Thr Gly Val Ile Leu Val Leu Thr Thr Phe
115 120 125
Gln Val Pro Leu Val Ile Val Ser Phe Gly Gln Ser Lys Leu Tyr Arg
130 135 140
Ser Glu Asp Tyr Gly Lys Asn Phe Lys Asp Ile Thr Asn Leu Ile Asn
145 150 155 160

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

```
            580                 585                 590
Arg Gln Trp Val Ser Tyr Thr Ile Asp Phe Lys Asp Ile Leu Glu Arg
        595                 600                 605
Asn Cys Glu Glu Asn Asp Tyr Thr Thr Trp Leu Ala His Ser Thr Asp
    610                 615                 620
Pro Gly Asp Tyr Lys Asp Gly Cys Ile Leu Gly Tyr Lys Glu Gln Phe
625                 630                 635                 640
Leu Arg Leu Arg Lys Ser Ser Val Cys Gln Asn Gly Arg Asp Tyr Val
                645                 650                 655
Val Ala Lys Gln Pro Ser Ile Cys Pro Cys Ser Leu Glu Asp Phe Leu
            660                 665                 670
Cys Asp Phe Gly Tyr Phe Arg Pro Glu Asn Ala Ser Glu Cys Val Glu
        675                 680                 685
Gln Pro Glu Leu Lys Gly His Glu Leu Glu Phe Cys Leu Tyr Gly Lys
    690                 695                 700
Glu Glu His Leu Thr Thr Asn Gly Tyr Arg Lys Ile Pro Gly Asp Arg
705                 710                 715                 720
Cys Gln Gly Gly Met Asn Pro Ala Arg Glu Val Lys Asp Leu Lys Lys
                725                 730                 735
Lys Cys Thr Ser Asn Phe Leu Asn Pro Lys Lys Gln Asn Ser Lys Ser
            740                 745                 750
Ser Ser Val Pro Ile Ile Leu Ala Ile Val Gly Leu Met Leu Val Thr
        755                 760                 765
Val Val Ala Gly Val Leu Ile Val Lys Lys Tyr Val Cys Gly Gly Arg
    770                 775                 780
Phe Leu Val His Arg Tyr Ser Val Leu Gln Gln His Ala Glu Ala Asp
785                 790                 795                 800
Gly Val Glu Ala Leu Asp Thr Ala Ser His Ala Lys Ser Gly Tyr His
                805                 810                 815
Asp Asp Ser Asp Glu Asp Leu Leu Glu
            820                 825
```

<210> 84
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1
<223> Xaa = Ser hoặc Thr

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 2
<223> Xaa = Axit Amin bất kỳ

<220>
<221> BIẾN THỂ

<222> 3
<223> Xaa = Asp hoặc Asn

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 4, 5, 6, 7
<223> Xaa = Axit Amin bất kỳ

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 8
<223> Xaa = Trp, Phe, hoặc Tyr

<400> 84
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5

<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1, 2
<223> Xaa = Axit Amin bất kỳ

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 3
<223> Xaa = Ser hoặc Thr

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 4
<223> Xaa = Axit Amin bất kỳ

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 5
<223> Xaa = Asp hoặc Asn

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 6, 8
<223> Xaa = Axit Amin bất kỳ

<220>
<221> BIẾN THỂ

<222> 9
<223> Xaa = Thr hoặc Ser

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 10
<223> Xaa = Trp, Phe, hoặc Tyr

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 11
<223> Xaa = Axit Amin bất kỳ

<400> 85
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5   10

<210> 86
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 86
Ser Ser Asp Phe Ala Lys Asn Phe
 1   5

<210> 87
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 87
Asn Gln Phe Ser Leu Lys
 1   5

<210> 88
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 88

Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
1 5 10 15
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
20

<210> 89
<211> 49
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 89
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
1 5 10 15
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
20 25 30
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
35 40 45
Lys

<210> 90
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 90
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
1 5

<210> 91
<211> 33
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 91
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
1 5 10 15
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
20 25 30
Lys

<210> 92
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 92
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
1 5 10 15

<210> 93
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 93
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
1 5 10 15

<210> 94
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 94
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
1 5 10

<210> 95
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 95
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
1 5 10 15
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

20

<210> 96
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 96
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
1 5 10 15
His Asn His Tyr Thr Gln Lys
20

<210> 97
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 97
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg
20

<210> 98
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 98
Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg
1 5

<210> 99
<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 99
Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
 1   5   10   15
Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg
            20   25

<210> 100
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 100
Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln Gln Glu
 1   5   10   15
Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
            20   25

<210> 101
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 101
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 1   5   10   15

<210> 102
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 102
Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
 1   5   10   15
Gln Asp Ser Lys
            20

<210> 103
<211> 330

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 103
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 104
<211> 329

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 104
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 105
<211> 452

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 105
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

```
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 106
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 106

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

```
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
                325                 330                 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
Ser Pro Gly
    450
```

<210> 107
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 107

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 108
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 108
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Val
20 25 30
Arg Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 109
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 109
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

```
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 110
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 110

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

<210> 111
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 111

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

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

<210> 112
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 112
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 113
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 113
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln

```
                85                  90                  95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 114
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 114

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

<210> 115
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 115

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

<210> 116
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 116
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Gly Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 117
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 117
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 118

<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 118
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 119
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 119
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

```
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215


<210> 120
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 120
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20                  25                  30
Lys Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
                85                  90                  95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215


<210> 121
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
```

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 121
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20   25   30
Gln Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
                85   90   95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115   120   125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130   135   140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145   150   155   160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165   170   175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180   185   190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195   200   205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210   215

<210> 122
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 122
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20   25   30
Tyr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 123
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 123
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Glu Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

```
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 124
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 124

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20                  25                  30
Trp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
                85                  90                  95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 125
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 125
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Phe Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 126
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 126
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95

```
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 127
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 127

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20                  25                  30
Val Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
                85                  90                  95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
```

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 128
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 128
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Ala Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 129
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 129
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

```
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20                  25                  30
Met Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
                85                  90                  95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 130
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 130

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

```
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 131
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 131

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20                  25                  30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ala Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
                85                  90                  95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 132
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 132
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Gly Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Leu Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
                85   90   95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115   120   125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130   135   140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145   150   155   160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165   170   175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180   185   190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195   200   205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210   215

<210> 133
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 133
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30

```
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
                85                  90                  95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 134
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 134

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

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

<210> 135
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 135
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Gln Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

```
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
                325                 330                 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 136
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 136

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

```
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225                 230                 235                 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
                325                 330                 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
Ser Pro Gly
    450
```

<210> 137
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 137

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
            20                  25                  30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45
Ile Gly Thr Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gln Gly Ser Ile Lys Gln Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
        115                 120                 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225                 230                 235                 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
                325                 330                 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
```

```
            420                 425                 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 138
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 138

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

```
    290                 295                 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser
                325                 330                 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
Ser Pro Gly
    450
```

<210> 139
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 139

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20                  25                  30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
                85                  90                  95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
```

```
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215


<210> 140
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 140
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
            20                  25                  30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
                85                  90                  95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215


<210> 141
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
```

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 141
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Val Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 142
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 142
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Thr Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 143
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 143
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 144
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 144
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Gly Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 145
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 145
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Arg Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 146
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 146
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser
20 25 30
Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Ala Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gln
85 90 95
Gln Glu Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

```
                100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```