



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 2 571 532 B1**

(51) Int. Cl.

A61K 51/10 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
C07K 17/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 49/16 (2006.01)
C07H 21/00 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
PATENDIKIRJELDUSE TÖLGE**

(10) Registreeringu number: E014013	(73) Patendiomanik: Abbvie Inc. 1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, US
(11) Patendikirjelduse tõlke number: EE-EP 2 571 532 B1	(72) Leiutise autorid: WU, Chengbin 300 Jin Xiu Road, 14, apt. 602, Pudong, Shanghai, CN AMBROSI, Dominic, J. 4231 Arbor Drive, Shrewsbury, MA 01545, US HSIEH, Chung-ming 22 Olde Field Road, Newton, MA 02459, US GHAYUR, Tariq 1014 Washington Street, Holliston, Massachusetts 01746, US
(30) Prioriteediandmed: 14.05.2010 US 334917 P	
21.12.2010 US 425701 P	
(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: 13.05.2011	
(96) Euroopa patenditaotluse number: 11781350.1	
(97) Euroopa patendi väljaandmisest teatamise kuupäev: 03.05.2017	
(97) Euroopa patendi number: EP 2 571 532	
Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: 31.07.2017	
Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: 15.09.2017	(74) Patendivolinik: Leevi Markus Patendibüroo KÄOSAAR OÜ Tähe 94, 50107 Tartu, EE

(54) IL-1-ga seonduvad valgud

IL-1-GA SEONDUVAD VALGUD

Kirjeldus

Tehnikavaldkond

See leiutis puudutab IL-1-ga seonduvaid valke ning täpsemalt nende kasutamist ägedate ja krooniliste haiguste, näiteks reumatoidartriidi, osteoartriidi, psoriaasi, hulgiskleroosi ja muude autoimmuunhaiguste ennetamises ja/või ravis.

Tehnika tase

Tsütokiinid, nagu interleukiin-1 (IL-1, ingl *interleukin-1*) ja tuumori nekroosi faktor (TNF, ingl *tumor necrosis factor*), on molekulid, mida toodavad paljud eri rakud, näiteks monotsüüdid ja makrofaagid, mis on põletikuliste protsesside vahendajad. Interleukiin-1 on tsütokiin, millel mitmeid bioloogilisi ja füsioloogilisi toimeid, sealhulgas palaviku tekitamine, prostaglandiinide süntees (nt fibroblastides, lihasrakkudes ja endoteelirakkudes), T-lümfotsüütide aktivatsioon ja interleukiin-2 tootmine.

IL-1 superperekonna algliikmed on IL-1 α , IL-1 β ja IL-1 retseptori antagonist (IL-1Ra, IL-1RA, IL-1ra, IL-1R α). IL-1 α ja IL-1 β on põletikutsütokiinid, mis osalevad nakkusvastases immuunkaitstes. IL-1R α on molekul, mis konkureerib IL-1 α ja IL-1 β ga retseptoriga seondumisel, blokeerides nende osaluse immuunaktivatsioonil. Viimastel aastatel on IL-1 superperekonda lisandunud veel molekule, sealhulgas IL-18 (vt Dinarello *et al.*, *FASEB J.*, 8 (15): 1314-3225 (1994); Huising *et al.*, *Dev. Comp. Immunol.*, 28 (5): 395-413 (2004)), ning veel kuus IL-1 α , IL-1 β või IL-1RAga struktuurse homoloogiaga geeni. Neid viimaseid kuut liiget nimetatakse kui IL1F5, IL1F6, IL1F7, IL1F8, IL1F9 ja IL1F10. Selle kohaselt on IL-1 α , IL-1 β ja IL-1RA ümber nimetatud vastavalt IL-1F1, IL-1F2 ning IL-1F3ks (vt Sims *et al.*, *Trends Immunol.*, 22 (10): 536-537 (2001); Dunn *et al.*, *Trends Immunol.*, 22 (10): 533-536 (2001)). Veel üks IL-1 perekonna eeldatav kirjeldatud liige nimetati kui IL-33 või IL-

1F11, kuigi seda nimetust HGNC-geeniperekondade nomenklatuuri andmebaasis ametlikult ei tunnistata.

Nii IL-1 kui ka IL-1 toodetakse makrofaagides, monotsüütides ja dentriitrakkudes. Need moodustavad olulise osa keha nakkusevastasest põletikuvastusest. Need
5 tsütokiinid suurendavad adhesioonifaktorite ekspressiooni endoteelrakkudel, et võimaldada leukotsüütide ehk patogeenide vastu võitlevate rakkude transmigratsiooni nakkuskolletesse ja lähtestavad hüpotalamuse termoregulaatorse keskuse, põhjustades kõrgeenenud kehatemperatuuri, mis väljendub palavikuna. IL-1 nimetatakse seega endogeenseks pürogeeniks. Kõrgeenenud kehatemperatuur aitab keha immuunsüsteemil
10 nakkusega võidelda. IL-1 on oluline ka vereloome reguleerimisel. IL-1 tootmist perifeersetes kudedes seostatakse ka palavikuga seotud hüperalgeesiaga (suurenenud valutundlikkus) (Morgan *et al.*, *Brain Res.*, 1022 (1-2): 96-100 (2004)). Enamjaolt seonduvad need kaks IL-1 vormi sama rakulise retseptoriga. See retseptor koosneb kahest suguluses olevast, kuid mitte identsest alaühikust, mis vahendavad rakusiseseid
15 signaale raja kaudu, mida enamasti jagatakse teiste konkreetsete retseptoritega. Nende hulka kuuluvad Tolli perekonna kaasasündinud immuunretseptorid ja IL-18 retseptor. IL-1 ja IL-1 on ka sarnased bioloogilised toimed, sealhulgas palaviku tekitamine, aeglase unefaasi, neutrofiilide, T- ja B-lümfotsüütide aktivatsioon, fibroblastide proliferatsioon, konkreetsete rakkude tsütotoksilisus, kollageenaaside indutseerimine,
20 ägeda faasi valkude süntees maksas ning kolooniat stimuleerivate faktorite ja kollageeni tootmise suurendamine.

Kaht erinevat IL-1 vormi kodeerivad cDNAd on isoleeritud ja ekspresseeritud. Need cDNAd esindavad kaht erinevat geenisaadust, mida tähistatakse kui IL-1 (Auron *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 7907-7911 (1984)) ja IL-1 (Lomedico *et al.*,
25 *Nature*, 312: 458-462 (1984)). IL-1 toodetakse peamiselt inimese monotsüütides nii mRNA kui ka valgu tasemel. Kahel inimese IL-1 vormil on aminohapete homoloogia ainult 26% ulatuses. Vaatamata nende erinevatele polüpeptiidsetele järjestustele on nendel kahel IL-1 vormil struktuurilised sarnasused (Auron *et al.*, *J. Mol. Cell Immunol.*, 2: 169-177 (1985)), kuna aminohapete homoloogia on piiritletud IL-1
30 molekuli diskreetsetesse piirkondadesse.

IL-1 ja IL-1 toodetakse prekursorpeptiididena. Teiste sõnadega valmistatakse neid pikkade valkudena, mida hiljem töödeldakse lühema, aktiivse molekuli, mida nimetatakse küpseks valgus, vabastamiseks Küps IL-1 vabastatakse näiteks Pro-IL-1 st pärast lõikamist konkreetse kaspasid valguperekonna liikme, mida nimetatakse 5 kaspas-1 või interleukiin-1 konverteerivaks ensüümiks (ICE, ingl *interleukin-1 converting enzyme*), poolt. Inimese IL-1 superperekonna iga liikme küpse vormi 3-dimensionaalne struktuur koosneb 12-14 -ahelast, mis moodustavad tünnikujulise valgu.

Kuigi selle olulise põletikutsütokiini avastamisest alates kirjeldatakse peaaegu 10 kahekümne aasta jooksul tehtud töödes suurt hulka IL-1 vastaseid antikehi, vajatakse siiski parandatud antikehi, mis võivad IL-1 aktiivsust põletikuvastuses ja autoimmuunhaigustes tõhusalt vahendada või neutraliseerida, ning kasutamiseks IL-1 tuvastamisel proovides ja kudedes.

Wu *et al.* (*Nature Biotechnology*, 25 (11): 1290-1297 (2007)) kirjeldavad bispetsiifilist, 15 tetravalentset immunoglobuliin G (IgG) sarnase molekuli mudelit, mida saab konstrueerida mistahes kahest monokloonsest antikehast samal ajal eellasantikehade aktiivsust säilitades. Wu *et al.* (*MAbs*, 1 (4): 339-347 (2009)) kirjeldavad inimesevastaste IL-1 / molekulide väljatöötamist mitmete monokloonsete antikehade paaride abil. Murtaza (Ameerika Reumatoloogia Kolledži iga-aastane 20 teaduskohtumine, 2007, kättesaadav veebilehel <https://acr.confex.com/acr/2007/webprogram/Paper7838.html>) puudutab IL-1 / vastast DVD-Igd, millel ilmnes võrdväärne tõhusus kollageen-indutseeritud artriidi hiirmudelil monospetsiifiliste IL-1 ja IL-1 antikehade kombinatsiooni suhtes. USA publikatsioonis 2009/311253 käsitletakse konstrueeritud mitmevalentseid ja 25 polüspetsiifilisi seonduvaid valke, mis võivad seonduda IL-1 ja IL-1 ga, valmistamismeetodeid ning täpsemalt nende kasutamist haiguse ennetamises, diagnoosimises ja/või ravis. USA publikatsioonis 2009/291081 käsitletakse bispetsiifilisi antikehi või nende antigeeni siduvat osa, mis on spetsiifilised inimese IL-1 ja IL-1 suhtes. USA publikatsioonis 2007/071675 ja WO publikatsioonis 30 2007/024715 käsitletakse konstrueeritud mitmevalentseid ja polüspetsiifilisi

seonduvaid valke, valmistamismeetodeid ning täpsemalt nende kasutamist ägedate ja krooniliste põletikuliste haiguste ennetamises ja/või ravis.

Leiutise olemus

Leiutis on määratletud lisatud nõudluspunktides. Leiutis puudutab valke, mis seonduvad inimese IL-1 ja IL-1 ga. Leiutisekohaste seonduvate valkude hulka kuuluvad muu hulgas antikehad, nende antigeeni siduvad osad ja mitmevalentsed, polüspetsiifilised seonduvad valgud, näiteks DVD-IgTM-ga seonduvad valgud, mis võivad siduda inimese IL-1 ja IL-1 . Leiutis puudutab nii siin kirjeldatud IL-1 ja IL-1 ga seonduvate valkude valmistamis- ja kasutamismeetodeid kui ka mitmeid kompositsioone, mida võib kasutada IL-1 ja IL-1 proovidest tuvastamise meetodites või indiviidil esineva IL-1 aktiivsusega seotud või arvatavasti seotud haiguse ravi- või ennetusmeetodites.

Leiutiskirjeldusega esitatakse seonduv valk, mis sisaldab esimest ja teist polüpeptiidahelat, milles nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab esimest VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n järjestust, kus

VD1 on esimene raske ahela varieeruv domeen;

VD2 on teine raske ahela varieeruv domeen;

C on raske ahela konstantne domeen;

X1 on linker tingimusel, et see ei ole CH1;

20 X2 on Fc-piirkond ja

n on sõltumatult 0 või 1 ning

milles nimetatud teine polüpeptiidahel sisaldab teist VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n ahelat, kus

VD1 on esimene kerge ahela varieeruv domeen;

25 VD2 on teine kerge ahela varieeruv domeen;

C on kerge ahela konstantne domeen;

X1 on linker tingimusel, et see ei ole CH1;

X2 ei hõlma Fc-piirkonda ja
n on sõltumatult 0 või 1 ning

kuujuures nimetatud polüpeptiidahel sisaldab VD1 aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 60-148, 196, 198, 200, 202, 204, 206,
5 208 ja 210, ning VD2 sisaldab aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 213 ja 227;

kuujuures nimetatud teine polüpeptiidahel, VD1, sisaldab aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 149-189, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209 ja 211, ning VD2 sisaldab aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast,
10 kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 216 ja 229 ning

kuujuures seonduv valk seob inimese IL-1 ja inimese IL-1 .

Eespool kirjeldatud seonduv valk võib sisaldada esimest polüpeptiidahelat, mis sisaldab aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 212, 217, 226, 230, 232, 234 ja 236.

15 Eespool kirjeldatud seonduv valk võib sisaldada teist polüpeptiidahelat, mis sisaldab aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 215, 218, 228, 231, 233, 235 ja 237.

Leiutiskirjeldus puudutab veel seonduvat valku, mis sisaldab esimest ja teist polüpeptiidahelat, milles nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab esimesest VD1-
20 (X1)n-VD2-C-(X2)n järjestust, kus

VD1 on esimene raske ahela varieeruv domeen;

VD2 on teine raske ahela varieeruv domeen;

C on raske ahela konstantne domeen;

X1 on linker tingimusel, et see ei ole CH1;

25 X2 on Fc-piirkond ja

n on sõltumatult 0 või 1 ning

milles nimetatud teine polüpeptiidahel sisaldab teist VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n ahelat, kus

VD1 on esimene kerge ahela varieeruv domeen;

VD2 on teine kerge ahela varieeruv domeen;

5 C on kerge ahela konstantne domeen;

X1 on linker tingimusel, et see ei ole CH1;

X2 ei hõlma Fc-piirkonda ja

n on sõltumatult 0 või 1 ning

10 kusjuures nimetatud polüpeptiidahel sisaldab VD1 aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 213 ja 227; ning VD2 sisaldab aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 60-148, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208 ja 210;

15 kusjuures nimetatud teine polüpeptiidahel, VD1, sisaldab aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 216 ja 229; ning VD2 sisaldab aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 149-189, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209 ja 211; ning

kusjuures seonduv valk seob inimese IL-1 ja inimese IL-1 .

20 Eespool kirjeldatud seonduv valk võib sisaldada esimest polüpeptiidahelat, mis sisaldab aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 219 ja 221.

Eespool kirjeldatud seonduv valk võib sisaldada teist polüpeptiidahelat, mis sisaldab aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 220 ja 222.

Leiutiskirjeldus puudutab veel eespool kirjeldatud seonduvat valku, milles

25 juhul, kui nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab aminohappejärjestust SEQ ID NO: 212, sisaldab nimetatud teine polüpeptiidahel

aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 215, 228, 231, 233 ja 235;

5 juhul, kui nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab aminohappejärjestust SEQ ID NO: 217, sisaldab nimetatud teine polüpeptiidahel aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 218 ja 237;

juhul, kui nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab aminohappejärjestust SEQ ID NO: 219, sisaldab nimetatud teine polüpeptiidahel aminohappejärjestust SEQ ID NO: 220;

10 juhul, kui nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab aminohappejärjestust SEQ ID NO: 221, sisaldab nimetatud teine polüpeptiidahel järjestust SEQ ID NO: 222;

15 juhul, kui nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab aminohappejärjestust SEQ ID NO: 226, sisaldab nimetatud teine polüpeptiidahel aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 228, 215, 231, 233 ja 235;

20 juhul, kui nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab aminohappejärjestust SEQ ID NO: 230, sisaldab nimetatud teine polüpeptiidahel aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 231, 215, 228, 233 ja 235;

juhul, kui nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab aminohappejärjestust SEQ ID NO: 232, sisaldab nimetatud teine polüpeptiidahel aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 233, 215, 228, 231 ja 235;

25 juhul, kui nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab aminohappejärjestust SEQ ID NO: 234, sisaldab nimetatud teine polüpeptiidahel

aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 235, 215, 228, 231 ja 233; ning

juhul, kui nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab aminohappejärjestust SEQ ID NO: 236, sisaldab nimetatud teine polüpeptiidahel järjestust SEQ ID NO: 237.

Leiutisega esitatakse veel eespool kirjeldatud seonduv valk, milles

nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 212 ja nimetatud teine polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 215.

Leiutiskirjeldusega esitatakse veel eespool kirjeldatud seonduv valk, milles nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 217 ja nimetatud teine polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 218 või nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 219 ja nimetatud teine polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 220 või nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 221 ja nimetatud teine polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 222 või nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 226 ja nimetatud teine polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 228 või nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 230 ja nimetatud teine polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 231 või nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 232 ja nimetatud teine polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 233 või nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 234 ja nimetatud teine polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 235 või nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 236 ja nimetatud teine polüpeptiidahel sisaldab järjestust SEQ ID NO: 237. Eespool kirjeldatud seonduvad valgud võivad sisaldada kaht esimest polüpeptiidahelat ja kaht teist polüpeptiidahelat.

Eespool kirjeldatud seonduvas valgus võib X1 või X2 olla aminohappejärjestus, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad SEQ ID NO: 26-57, 233, 224 ja 225.

Leiutiskirjeldusega esitatakse ka eespool kirjeldatud seonduv valk, milles Fc-piirkond valitakse rühmast, kuhu kuuluvad natiivse järjestusega Fc-piirkond ja teisendjärjestusega Fc-piirkond. Fc-piirkonna võib valida rühmast, kuhu kuuluvad IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgAst, IgMst, IgEst ja IgDst pärinev Fc-piirkond.

- 5 Leiutiskirjeldusega esitatakse seonduva valgu konjugaat, mis sisaldab eespool kirjeldatud seonduvat valku ja täiendavalt sisaldab ainet. Nimetatud ainete hulka kuuluvad muu hulgas immunoadhesioonimolekul, pildindusaine, raviaine ja tsütotoksiline aine. Eelistatud pildindusainete hulka kuuluvad muu hulgas radiomärgis, ensüüm, fluorestsentsmärgis, luminesstsentsmärgis, bioluminesstsentsmärgis,
- 10 magnetiline märgis ja biotiin. Eelistatud radiomärgiste hulka kuuluvad muu hulgas ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho ja ^{153}Sm . Eelistatud ravi- või tsütotoksiliste ainete hulka kuuluvad muu hulgas antimetaboliit, alküüliv aine, antibiootik, kasvufaktor, tsütokiin, antiangiogeenne aine, mitoosivastane aine, antratsükliin, toksiin ja apoptootiline aine.
- 15 Leiutiskirjeldusega esitatakse veel seonduv valk, mis sisaldab antigeeni siduvat domeeni, kusjuures seonduv valk võib siduda inimese IL-1 ja antigeeni siduv domeen hõlmab kuut CDRi, st CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 ja CDR-L3, nagu allpool kirjeldatud:

CDR-H1: X₁-Y-D-M-S (SEQ ID NO: 190), milles

20 X₁ on S, K või R;

CDR-H2: Y-X₂-S-X₄-G-G-X₇-G-T-Y-Y-P-D-X₁₄X₁₅-K-G (SEQ ID NO: 191), milles

X₂ on I või V;

X₄ on S või H;

25 X₇ on G või A;

X₁₄ on T või S; ja

X₁₅ on V või A;

CDR-H3: G-G-V-X₄-K-G-X₇-F-D-X₁₀ (SEQ ID NO: 192), milles

X₄ on T või Y;

5 X₇ on Y või C; ja

X₁₀ on V, E, L, M, Q või Y;

CDR-L1: R-A-S-G-N-I-X₇-X₈-X₉-L-X₁₁ (SEQ ID NO: 193), milles

X₇ on H, Y või W;

X₈ on N, G, T, Q, E, H, D või K;

10 X₉ on Y või W; ja

X₁₁ on T, A või N;

CDR-L2: X₁-A-K-X₄-L-X₆-X₇ (SEQ ID NO: 194), milles

X₁ on N, Q või D;

X₄ on T, N, I, E või S;

15 X₆ on A, M või E; ja

X₇ on D, E, S või A;

ning

CDR-L3: Q-X₂-F-W-X₅-X₆-P-X₈-X₉ (SEQ ID NO: 195), milles

X₂ on H või Q;

X₅ on S, N, T, K, R või M;

X₆ on I või L;

X₈ on Y või A; ja

X₉ on T, I või N;

5 välja arvatud, kui CDR-H1 on S-Y-D-M-S (SEQ ID NO: 17), siis

CDR-H2 ei saa olla Y-I-S-S-G-G-G-G-T-Y-Y-P-D-T-V-K-G (SEQ ID NO: 18);

CDR-H3 ei saa olla G-G-V-T-K-G-Y-F-D-V (SEQ ID NO: 19);

CDR-L1 ei saa olla R-A-S-G-N-I-H-N-Y-L-T (SEQ ID NO: 20);

CDR-L2 ei saa olla N-A-K-T-L-A-D (SEQ ID NO: 21) ja

10 CDR-L3 ei saa olla Q-H-F-W-S-I-P-Y-T (SEQ ID NO: 22).

Eespool kirjeldatud isoleeritud seonduv valk võib sisaldada vähemalt üht CDRi, mis sisaldab aminohappejärjestust, mis on valitud CDRidest koosnevast rühmast, kuhu kuuluvad:

SEQ ID NO: 60 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 63 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 60 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 63 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 60 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 63 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 149 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 150 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 149 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 150 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 149 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 150 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 69 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 97 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 69 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 97 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 69 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 97 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 173 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 187 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 173 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 187 (CDR-L2) jäägid 50-56;

SEQ ID NO: 173 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 187 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 67 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 90 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 67 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 90 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 67 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 90 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 151 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 156 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 151 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 156 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 151 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 156 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 88 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 92 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 88 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 92 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 88 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 92 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 159 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 153 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 159 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 153 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 159 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 153 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 96 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 94 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 96 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 94 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 96 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 94 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 155 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 166 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 155 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 166 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 155 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 166 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 90 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 82 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 90 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 82 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 90 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 82 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 182 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 159 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 182 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 159 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 182 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 159 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 90 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 101 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 90 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 101 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 90 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 101 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 167 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 158 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 167 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 158 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 167 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 158 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 90 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 96 (CDR-H1) jäägid 31-35;

SEQ ID NO: 90 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 96 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 90 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 96 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 164 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 157 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 164 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 157 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 164 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 157 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 73 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 70 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 73 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 70 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 73 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 70 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 174 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 161 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 174 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 161 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 174 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 161 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 86 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 83 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 86 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 83 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 86 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 83 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 159 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 158 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 159 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 158 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 159 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 158 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 90 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 102 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 90 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 102 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 90 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 102 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 169 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 185 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 169 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 185 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 169 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 185 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 91 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 98 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 91 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 98 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 91 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 98 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 165 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 160 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 165 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 160 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 165 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 160 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 76 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 74 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 76 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 74 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 76 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 74 (CDR-H3) jäägid 99-108;

SEQ ID NO: 175 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 186 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 175 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 186 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 175 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 186 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 99 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 95 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 99 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 95 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 99 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 95 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 189 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 157 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 189 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 157 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 189 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 157 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 100 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 72 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 100 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 72 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 100 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 72 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 168 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 178 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 168 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 178 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 168 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 178 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 71 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 96 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 71 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 96 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 71 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 96 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 170 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 163 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 170 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 163 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 170 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 163 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 84 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 77 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 84 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 77 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 84 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 77 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 188 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 183 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 188 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 183 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 188 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 183 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 78 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 90 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 78 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 90 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 78 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 90 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 179 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 171 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 179 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 171 (CDR-L2) jäägid 50-56;

SEQ ID NO: 179 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 171 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 93 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 79 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 93 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 79 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 93 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 79 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 176 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 180 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 176 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 180 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 176 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 180 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 87 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 381 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 87 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 381 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 87 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 381 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 154 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 152 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 154 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 152 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 154 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 152 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 85 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 81 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 85 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 81 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 85 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 81 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 162 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 177 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 162 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 177 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 162 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 177 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 89 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 80 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 89 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 80 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 89 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 80 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 170 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 172 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 170 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 172 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 170 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 172 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 75 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 196 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 75 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 196 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 75 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 196 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 181 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 197 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 181 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 197 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 181 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 197 (CDR-L3) jäägid 89-97;

SEQ ID NO: 92 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 198 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 92 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 198 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 92 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 198 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 184 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 199 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 184 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 199 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 184 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 199 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 200 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 202 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 200 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 202 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 200 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 202 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 201 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 203 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 201 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 203 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 201 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 203 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 204 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 206 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 204 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 206 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 204 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 206 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 205 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 207 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 205 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 207 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 205 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 207 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 208 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 210 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 208 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 210 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 208 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 210 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 209 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 211 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 209 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 211 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 209 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 211 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 103 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 126 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 103 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 126 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 103 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 126 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;

SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 104 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 127 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 104 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 127 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 104 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 127 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 105 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 128 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 105 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 128 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 105 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 128 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 106 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 129 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 106 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 129 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 106 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 129 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 107 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 130 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 107 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 130 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 107 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 130 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 108 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 131 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 108 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 131 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 108 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 131 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;

SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 109 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 132 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 109 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 132 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 109 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 132 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 110 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 133 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 110 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 133 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 110 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 133 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 111 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 134 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 111 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 134 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 111 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 134 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 112 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 135 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 112 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 135 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 112 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 135 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 113 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 136 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 113 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 136 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 113 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 136 (CDR-H3) jäägid 99-108;

SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 114 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 137 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 114 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 137 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 114 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 137 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 115 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 138 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 115 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 138 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 115 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 138 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 116 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 139 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 116 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 139 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 116 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 139 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 117 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 140 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 117 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 140 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 117 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 140 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 118 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 141 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 118 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 141 (CDR-H2) jäägid 50-66;

SEQ ID NO: 118 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 141 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 119 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 142 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 119 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 142 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 119 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 142 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 120 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 143 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 120 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 143 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 120 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 143 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 121 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 144 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 121 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 144 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 121 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 144 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 122 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 145 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 122 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 145 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 122 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 145 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 123 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 146 (CDR-H1) jäägid 31-35;

SEQ ID NO: 123 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 146 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 123 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 146 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 124 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 147 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 124 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 147 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 124 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 147 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
SEQ ID NO: 125 (CDR-H1) jäägid 31-35;	SEQ ID NO: 148 (CDR-H1) jäägid 31-35;
SEQ ID NO: 125 (CDR-H2) jäägid 50-66;	SEQ ID NO: 148 (CDR-H2) jäägid 50-66;
SEQ ID NO: 125 (CDR-H3) jäägid 99-108;	SEQ ID NO: 148 (CDR-H3) jäägid 99-108;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97.

Eespool kirjeldatud seonduv valk võib sisaldada vähemalt kolme CDRi, kusjuures need kolm CDRi pärinevad CDRide komplektist, mis valitakse CDRide rühmast, kuhu kuuluvad:

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
1	SEQ ID NO: 60 (CDR-H1) jäägid 31-35;	55	SEQ ID NO: 63 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 60 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 63 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 60 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 63 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
2	SEQ ID NO: 149 (CDR-L1) jäägid 24-34;	56	SEQ ID NO: 150 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 149 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 150 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 149 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 150 (CDR-L3) jäägid 89-97;
3	SEQ ID NO: 69 (CDR-H1) jäägid 31-35;	57	SEQ ID NO: 97 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 69 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 97 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 69 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 97 (CDR-H3) jäägid 99-108;
4	SEQ ID NO: 173 (CDR-L1) jäägid 24-34;	58	SEQ ID NO: 187 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 173 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 187 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 173 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 187 (CDR-L3) jäägid 89-97;
5	SEQ ID NO: 67 (CDR-H1) jäägid 31-35;	59	SEQ ID NO: 90 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 67 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 90 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 67 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 90 (CDR-H3) jäägid 99-108;
6	SEQ ID NO: 151 (CDR-L1) jäägid 24-34;	60	SEQ ID NO: 156 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 151 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 156 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 151 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 156 (CDR-L3) jäägid 89-97;
7	SEQ ID NO: 88 (CDR-H1) jäägid 31-35;	61	SEQ ID NO: 92 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 88 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 92 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 88 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 92 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
8	SEQ ID NO: 159 (CDR-L1) jäägid 24-34;	62	SEQ ID NO: 153 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 159 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 153 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 159 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 153 (CDR-L3) jäägid 89-97;
9	SEQ ID NO: 96 (CDR-H1) jäägid 31-35;	63	SEQ ID NO: 94 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 96 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 94 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 96 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 94 (CDR-H3) jäägid 99-108;
10	SEQ ID NO: 155 (CDR-L1) jäägid 24-34;	64	SEQ ID NO: 166 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 155 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 166 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 155 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 166 (CDR-L3) jäägid 89-97;
11	SEQ ID NO: 90 (CDR-H1) jäägid 31-35;	65	SEQ ID NO: 82 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 90 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 82 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 90 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 82 (CDR-H3) jäägid 99-108;
12	SEQ ID NO: 182 (CDR-L1) jäägid 24-34;	66	SEQ ID NO: 159 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 182 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 159 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 182 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 159 (CDR-L3) jäägid 89-97;
13	SEQ ID NO: 90 (CDR-H1) jäägid 31-35;	67	SEQ ID NO: 101 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 90 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 101 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 90 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 101 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
14	SEQ ID NO: 167 (CDR-L1) jäägid 24-34;	68	SEQ ID NO: 158 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 167 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 158 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 167 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 158 (CDR-L3) jäägid 89-97;
15	SEQ ID NO: 90 (CDR-H1) jäägid 31-35;	69	SEQ ID NO: 96 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 90 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 96 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 90 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 96 (CDR-H3) jäägid 99-108;
16	SEQ ID NO: 164 (CDR-L1) jäägid 24-34;	70	SEQ ID NO: 157 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 164 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 157 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 164 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 157 (CDR-L3) jäägid 89-97;
17	SEQ ID NO: 73 (CDR-H1) jäägid 31-35;	71	SEQ ID NO: 70 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 73 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 70 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 73 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 70 (CDR-H3) jäägid 99-108;
18	SEQ ID NO: 174 (CDR-L1) jäägid 24-34;	72	SEQ ID NO: 161 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 174 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 161 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 174 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 161 (CDR-L3) jäägid 89-97;
19	SEQ ID NO: 86 (CDR-H1) jäägid 31-35;	73	SEQ ID NO: 83 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 86 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 83 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 86 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 83 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
20	SEQ ID NO: 159 (CDR-L1) jäägid 24-34;	74	SEQ ID NO: 158 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 159 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 158 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 159 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 158 (CDR-L3) jäägid 89-97;
21	SEQ ID NO: 90 (CDR-H1) jäägid 31-35;	75	SEQ ID NO: 102 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 90 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 102 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 90 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 102 (CDR-H3) jäägid 99-108;
22	SEQ ID NO: 169 (CDR-L1) jäägid 24-34;	76	SEQ ID NO: 185 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 169 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 185 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 169 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 185 (CDR-L3) jäägid 89-97;
23	SEQ ID NO: 91 (CDR-H1) jäägid 31-35;	77	SEQ ID NO: 98 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 91 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 98 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 91 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 98 (CDR-H3) jäägid 99-108;
24	SEQ ID NO: 165 (CDR-L1) jäägid 24-34;	78	SEQ ID NO: 160 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 165 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 160 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 165 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 160 (CDR-L3) jäägid 89-97;
25	SEQ ID NO: 76 (CDR-H1) jäägid 31-35;	79	SEQ ID NO: 74 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 76 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 74 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 76 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 74 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
26	SEQ ID NO: 175 (CDR-L1) jäägid 24-34;	80	SEQ ID NO: 186 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 175 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 186 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 175 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 186 (CDR-L3) jäägid 89-97;
27	SEQ ID NO: 99 (CDR-H1) jäägid 31-35;	81	SEQ ID NO: 95 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 99 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 95 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 99 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 95 (CDR-H3) jäägid 99-108;
28	SEQ ID NO: 189 (CDR-L1) jäägid 24-34;	82	SEQ ID NO: 157 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 189 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 157 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 189 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 157 (CDR-L3) jäägid 89-97;
29	SEQ ID NO: 100 (CDR-H1) jäägid 31-35;	83	SEQ ID NO: 72 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 100 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 72 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 100 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 72 (CDR-H3) jäägid 99-108;
30	SEQ ID NO: 168 (CDR-L1) jäägid 24-34;	84	SEQ ID NO: 178 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 168 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 178 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 168 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 178 (CDR-L3) jäägid 89-97;
31	SEQ ID NO: 71 (CDR-H1) jäägid 31-35;	85	SEQ ID NO: 96 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 71 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 96 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 71 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 96 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
32	SEQ ID NO: 170 (CDR-L1) jäägid 24-34;	86	SEQ ID NO: 163 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 170 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 163 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 170 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 163 (CDR-L3) jäägid 89-97;
33	SEQ ID NO: 84 (CDR-H1) jäägid 31-35;	87	SEQ ID NO: 77 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 84 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 77 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 84 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 77 (CDR-H3) jäägid 99-108;
34	SEQ ID NO: 188 (CDR-L1) jäägid 24-34;	88	SEQ ID NO: 183 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 188 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 183 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 188 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 183 (CDR-L3) jäägid 89-97;
35	SEQ ID NO: 78 (CDR-H1) jäägid 31-35;	89	SEQ ID NO: 90 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 78 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 90 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 78 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 90 (CDR-H3) jäägid 99-108;
36	SEQ ID NO: 179 (CDR-L1) jäägid 24-34;	90	SEQ ID NO: 171 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 179 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 171 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 179 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 171 (CDR-L3) jäägid 89-97;
37	SEQ ID NO: 93 (CDR-H1) jäägid 31-35;	91	SEQ ID NO: 79 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 93 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 79 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 93 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 79 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
38	SEQ ID NO: 176 (CDR-L1) jäägid 24-34;	92	SEQ ID NO: 180 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 176 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 180 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 176 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 180 (CDR-L3) jäägid 89-97;
39	SEQ ID NO: 87 (CDR-H1) jäägid 31-35;	93	SEQ ID NO: 381 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 87 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 381 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 87 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 381 (CDR-H3) jäägid 99-108;
40	SEQ ID NO: 154 (CDR-L1) jäägid 24-34;	94	SEQ ID NO: 152 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 154 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 152 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 154 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 152 (CDR-L3) jäägid 89-97;
41	SEQ ID NO: 85 (CDR-H1) jäägid 31-35;	95	SEQ ID NO: 81 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 85 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 81 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 85 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 81 (CDR-H3) jäägid 99-108;
42	SEQ ID NO: 162 (CDR-L1) jäägid 24-34;	96	SEQ ID NO: 177 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 162 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 177 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 162 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 177 (CDR-L3) jäägid 89-97;
43	SEQ ID NO: 89 (CDR-H1) jäägid 31-35;	97	SEQ ID NO: 80 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 89 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 80 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 89 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 80 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
44	SEQ ID NO: 170 (CDR-L1) jäägid 24-34;	98	SEQ ID NO: 172 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 170 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 172 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 170 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 172 (CDR-L3) jäägid 89-97;
45	SEQ ID NO: 75 (CDR-H1) jäägid 31-35;	99	SEQ ID NO: 196 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 75 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 196 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 75 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 196 (CDR-H3) jäägid 99-108;
46	SEQ ID NO: 181 (CDR-L1) jäägid 24-34;	100	SEQ ID NO: 197 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 181 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 197 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 181 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 197 (CDR-L3) jäägid 89-97;
47	SEQ ID NO: 92 (CDR-H1) jäägid 31-35;	101	SEQ ID NO: 198 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 92 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 198 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 92 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 198 (CDR-H3) jäägid 99-108;
48	SEQ ID NO: 184 (CDR-L1) jäägid 24-34;	102	SEQ ID NO: 199 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 184 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 199 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 184 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 199 (CDR-L3) jäägid 89-97;
49	SEQ ID NO: 200 (CDR-H1) jäägid 31-35;	103	SEQ ID NO: 202 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 200 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 202 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 200 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 202 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
50	SEQ ID NO: 201 (CDR-L1) jäägid 24-34;	104	SEQ ID NO: 203 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 201 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 203 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 201 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 203 (CDR-L3) jäägid 89-97;
51	SEQ ID NO: 204 (CDR-H1) jäägid 31-35;	105	SEQ ID NO: 206 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 204 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 206 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 204 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 206 (CDR-H3) jäägid 99-108;
52	SEQ ID NO: 205 (CDR-L1) jäägid 24-34;	106	SEQ ID NO: 207 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 205 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 207 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 205 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 207 (CDR-L3) jäägid 89-97;
53	SEQ ID NO: 208 (CDR-H1) jäägid 31-35;	107	SEQ ID NO: 210 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 208 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 210 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 208 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 210 (CDR-H3) jäägid 99-108;
54	SEQ ID NO: 209 (CDR-L1) jäägid 24-34;	108	SEQ ID NO: 211 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 209 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 211 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 209 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 211 (CDR-L3) jäägid 89-97;
109	SEQ ID NO: 103 (CDR-H1) jäägid 31-35;	155	SEQ ID NO: 126 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 103 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 126 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 103 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 126 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
110	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	156	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
111	SEQ ID NO: 104 (CDR-H1) jäägid 31-35;	157	SEQ ID NO: 127 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 104 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 127 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 104 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 127 (CDR-H3) jäägid 99-108;
112	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	158	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
113	SEQ ID NO: 105 (CDR-H1) jäägid 31-35;	159	SEQ ID NO: 128 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 105 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 128 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 105 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 128 (CDR-H3) jäägid 99-108;
114	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	160	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
115	SEQ ID NO: 106 (CDR-H1) jäägid 31-35;	161	SEQ ID NO: 129 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 106 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 129 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 106 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 129 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
116	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	162	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
117	SEQ ID NO: 107 (CDR-H1) jäägid 31-35;	163	SEQ ID NO: 130 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 107 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 130 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 107 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 130 (CDR-H3) jäägid 99-108;
118	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	164	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
119	SEQ ID NO: 108 (CDR-H1) jäägid 31-35;	165	SEQ ID NO: 131 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 108 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 131 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 108 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 131 (CDR-H3) jäägid 99-108;
120	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	166	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
121	SEQ ID NO: 109 (CDR-H1) jäägid 31-35;	167	SEQ ID NO: 132 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 109 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 132 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 109 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 132 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
122	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	168	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
123	SEQ ID NO: 110 (CDR-H1) jäägid 31-35;	169	SEQ ID NO: 133 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 110 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 133 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 110 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 133 (CDR-H3) jäägid 99-108;
124	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	170	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
125	SEQ ID NO: 111 (CDR-H1) jäägid 31-35;	171	SEQ ID NO: 134 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 111 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 134 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 111 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 134 (CDR-H3) jäägid 99-108;
126	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	172	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
127	SEQ ID NO: 112 (CDR-H1) jäägid 31-35;	173	SEQ ID NO: 135 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 112 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 135 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 112 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 135 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
128	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	174	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
129	SEQ ID NO: 113 (CDR-H1) jäägid 31-35;	175	SEQ ID NO: 136 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 113 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 136 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 113 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 136 (CDR-H3) jäägid 99-108;
130	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	176	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
131	SEQ ID NO: 114 (CDR-H1) jäägid 31-35;	177	SEQ ID NO: 137 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 114 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 137 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 114 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 137 (CDR-H3) jäägid 99-108;
132	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	178	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
133	SEQ ID NO: 115 (CDR-H1) jäägid 31-35;	179	SEQ ID NO: 138 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 115 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 138 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 115 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 138 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
134	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	180	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
135	SEQ ID NO: 116 (CDR-H1) jäägid 31-35;	181	SEQ ID NO: 139 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 116 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 139 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 116 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 139 (CDR-H3) jäägid 99-108;
136	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	182	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
137	SEQ ID NO: 117 (CDR-H1) jäägid 31-35;	183	SEQ ID NO: 140 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 117 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 140 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 117 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 140 (CDR-H3) jäägid 99-108;
138	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	184	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
139	SEQ ID NO: 118 (CDR-H1) jäägid 31-35;	185	SEQ ID NO: 141 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 118 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 141 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 118 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 141 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
140	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	186	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
141	SEQ ID NO: 119 (CDR-H1) jäägid 31-35;	187	SEQ ID NO: 142 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 119 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 142 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 119 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 142 (CDR-H3) jäägid 99-108;
142	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	188	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
143	SEQ ID NO: 120 (CDR-H1) jäägid 31-35;	189	SEQ ID NO: 143 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 120 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 143 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 120 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 143 (CDR-H3) jäägid 99-108;
144	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	190	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
145	SEQ ID NO: 121 (CDR-H1) jäägid 31-35;	191	SEQ ID NO: 144 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 121 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 144 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 121 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 144 (CDR-H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
146	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	192	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
147	SEQ ID NO: 122 (CDR- H1) jäägid 31-35;	193	SEQ ID NO: 145 (CDR- H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 122 (CDR- H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 145 (CDR- H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 122 (CDR- H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 145 (CDR- H3) jäägid 99-108;
148	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	194	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
149	SEQ ID NO: 123 (CDR- H1) jäägid 31-35;	195	SEQ ID NO: 146 (CDR- H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 123 (CDR- H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 146 (CDR- H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 123 (CDR- H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 146 (CDR- H3) jäägid 99-108;
150	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	196	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
151	SEQ ID NO: 124 (CDR- H1) jäägid 31-35;	197	SEQ ID NO: 147 (CDR- H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 124 (CDR- H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 147 (CDR- H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 124 (CDR- H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 147 (CDR- H3) jäägid 99-108;

CDRide komplekt	SEQ ID NO	CDRide komplekt	SEQ ID NO
152	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	198	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;
153	SEQ ID NO: 125 (CDR-H1) jäägid 31-35;	199	SEQ ID NO: 148 (CDR-H1) jäägid 31-35;
	SEQ ID NO: 125 (CDR-H2) jäägid 50-66;		SEQ ID NO: 148 (CDR-H2) jäägid 50-66;
	SEQ ID NO: 125 (CDR-H3) jäägid 99-108;		SEQ ID NO: 148 (CDR-H3) jäägid 99-108;
154	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;	200	SEQ ID NO: 59 (CDR-L1) jäägid 24-34;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L2) jäägid 50-56;
	SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97;		SEQ ID NO: 59 (CDR-L3) jäägid 89-97.

Eespool kirjeldatud seonduv valk võib sisaldada kaht CDRi komplekti, mis valitakse eelnevast CDRi komplektide rühmast.

- Leiutiskirjeldus puudutab seonduvat valku, mis sisaldab eespool esitatud rühma kahest CDRide komplektist pärit CDRe, kusjuures need kaks CDRide komplekti valitakse rühmast, kuhu kuuluvad:

CDRide komplekt nr 1 ja CDRide komplekt nr 2	CDRide komplekt nr 101 ja CDRide komplekt nr 102
CDRide komplekt nr 3 ja CDRide komplekt nr 4	CDRide komplekt nr 103 ja CDRide komplekt nr 104
CDRide komplekt nr 5 ja CDRide komplekt nr 6	CDRide komplekt nr 105 ja CDRide komplekt nr 106
CDRide komplekt nr 7 ja CDRide komplekt nr 8	CDRide komplekt nr 107 ja CDRide komplekt nr 108

CDRide komplekt nr 9 ja CDRide komplekt nr 10	CDRide komplekt nr 109 ja CDRide komplekt nr 110
CDRide komplekt nr 11 ja CDRide komplekt nr 12	CDRide komplekt nr 111 ja CDRide komplekt nr 112
CDRide komplekt nr 13 ja CDRide komplekt nr 14	CDRide komplekt nr 113 ja CDRide komplekt nr 114
CDRide komplekt nr 15 ja CDRide komplekt nr 16	CDRide komplekt nr 115 ja CDRide komplekt nr 116
CDRide komplekt nr 17 ja CDRide komplekt nr 18	CDRide komplekt nr 117 ja CDRide komplekt nr 118
CDRide komplekt nr 19 ja CDRide komplekt nr 20	CDRide komplekt nr 119 ja CDRide komplekt nr 120
CDRide komplekt nr 21 ja CDRide komplekt nr 22	CDRide komplekt nr 121 ja CDRide komplekt nr 122
CDRide komplekt nr 23 ja CDRide komplekt nr 24	CDRide komplekt nr 123 ja CDRide komplekt nr 124
CDRide komplekt nr 25 ja CDRide komplekt nr 26	CDRide komplekt nr 125 ja CDRide komplekt nr 126
CDRide komplekt nr 27 ja CDRide komplekt nr 28	CDRide komplekt nr 127 ja CDRide komplekt nr 128
CDRide komplekt nr 29 ja CDRide komplekt nr 30	CDRide komplekt nr 129 ja CDRide komplekt nr 130
CDRide komplekt nr 31 ja CDRide komplekt nr 32	CDRide komplekt nr 131 ja CDRide komplekt nr 132
CDRide komplekt nr 33 ja CDRide komplekt nr 34	CDRide komplekt nr 133 ja CDRide komplekt nr 134
CDRide komplekt nr 35 ja CDRide komplekt nr 36	CDRide komplekt nr 135 ja CDRide komplekt nr 136
CDRide komplekt nr 37 ja CDRide komplekt nr 38	CDRide komplekt nr 137 ja CDRide komplekt nr 138
CDRide komplekt nr 39 ja CDRide komplekt nr 40	CDRide komplekt nr 139 ja CDRide komplekt nr 140
CDRide komplekt nr 41 ja CDRide komplekt nr 42	CDRide komplekt nr 141 ja CDRide komplekt nr 142
CDRide komplekt nr 43 ja CDRide komplekt nr 44	CDRide komplekt nr 143 ja CDRide komplekt nr 144
CDRide komplekt nr 45 ja CDRide komplekt nr 46	CDRide komplekt nr 145 ja CDRide komplekt nr 146

CDRide komplekt nr 47 ja CDRide komplekt nr 48	CDRide komplekt nr 147 ja CDRide komplekt nr 148
CDRide komplekt nr 49 ja CDRide komplekt nr 50	CDRide komplekt nr 149 ja CDRide komplekt nr 150
CDRide komplekt nr 51 ja CDRide komplekt nr 52	CDRide komplekt nr 151 ja CDRide komplekt nr 152
CDRide komplekt nr 53 ja CDRide komplekt nr 54	CDRide komplekt nr 153 ja CDRide komplekt nr 154
CDRide komplekt nr 55 ja CDRide komplekt nr 56	CDRide komplekt nr 155 ja CDRide komplekt nr 156
CDRide komplekt nr 57 ja CDRide komplekt nr 58	CDRide komplekt nr 157 ja CDRide komplekt nr 158
CDRide komplekt nr 59 ja CDRide komplekt nr 60	CDRide komplekt nr 159 ja CDRide komplekt nr 160
CDRide komplekt nr 61 ja CDRide komplekt nr 62	CDRide komplekt nr 161 ja CDRide komplekt nr 162
CDRide komplekt nr 63 ja CDRide komplekt nr 64	CDRide komplekt nr 163 ja CDRide komplekt nr 164
CDRide komplekt nr 65 ja CDRide komplekt nr 66	CDRide komplekt nr 165 ja CDRide komplekt nr 166
CDRide komplekt nr 67 ja CDRide komplekt nr 68	CDRide komplekt nr 167 ja CDRide komplekt nr 168
CDRide komplekt nr 69 ja CDRide komplekt nr 70	CDRide komplekt nr 169 ja CDRide komplekt nr 170
CDRide komplekt nr 71 ja CDRide komplekt nr 72	CDRide komplekt nr 171 ja CDRide komplekt nr 172
CDRide komplekt nr 73 ja CDRide komplekt nr 74	CDRide komplekt nr 173 ja CDRide komplekt nr 174
CDRide komplekt nr 75 ja CDRide komplekt nr 76	CDRide komplekt nr 175 ja CDRide komplekt nr 176
CDRide komplekt nr 77 ja CDRide komplekt nr 78	CDRide komplekt nr 177 ja CDRide komplekt nr 178
CDRide komplekt nr 79 ja CDRide komplekt nr 80	CDRide komplekt nr 179 ja CDRide komplekt nr 180
CDRide komplekt nr 81 ja CDRide komplekt nr 82	CDRide komplekt nr 181 ja CDRide komplekt nr 182
CDRide komplekt nr 83 ja CDRide komplekt nr 84	CDRide komplekt nr 183 ja CDRide komplekt nr 184

CDRide komplekt nr 85 ja CDRide komplekt nr 86	CDRide komplekt nr 185 ja CDRide komplekt nr 186
CDRide komplekt nr 87 ja CDRide komplekt nr 88	CDRide komplekt nr 187 ja CDRide komplekt nr 188
CDRide komplekt nr 89 ja CDRide komplekt nr 90	CDRide komplekt nr 189 ja CDRide komplekt nr 190
CDRide komplekt nr 91 ja CDRide komplekt nr 92	CDRide komplekt nr 191 ja CDRide komplekt nr 192
CDRide komplekt nr 93 ja CDRide komplekt nr 94	CDRide komplekt nr 193 ja CDRide komplekt nr 194
CDRide komplekt nr 95 ja CDRide komplekt nr 96	CDRide komplekt nr 195 ja CDRide komplekt nr 196
CDRide komplekt nr 97 ja CDRide komplekt nr 98	CDRide komplekt nr 197 ja CDRide komplekt nr 198
CDRide komplekt nr 99 ja CDRide komplekt nr 100	CDRide komplekt nr 199 ja CDRide komplekt nr 200

Eespool kirjeldatud seonduv valk võib täiendavalt sisaldada inimesest pärit aktseptori raamistikku. Eelistatult sisaldab inimesest pärit raamistikupiirkond aminohappejärjestust, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 5 7-10, 13-16, 25, 240-316 ja 317-381. Seonduv valk võib sisaldada inimesest pärit raamistikupiirkonna järjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad SEQ ID NO: 7-10 ja 13-16.

Leitiskirjeldusekohaste seonduvate valkude hulka kuuluvad valgud, mis sisaldavad vähemalt üht raamistikupiirkonna aminohappe asendust hõlmavat inimese aktseptori raamistikupiirkonda, kusjuures raamistikupiirkonna aminohappejärjestus on vähemalt 10 65% ulatuses identne nimetatud inimese aktseptori raamistikupiirkonna järjestusega ja sellel on vähemalt 70 nimetatud inimese aktseptori raamistikupiirkonnaga identset aminohappejääki.

Leitiskirjeldusekohane seonduv valk sisaldab inimese aktseptori raamistikupiirkonda, 15 kusjuures nimetatud aktseptori raamistikupiirkond hõlmab vähemalt nelja raamistikupiirkonna aminohappe asendust võtmejäägi kohal, kusjuures nimetatud

võtmejäak valitakse rühmast, kuhu kuuluvad CDRi kõrval olev jääk; glükosüülimissaidi jääk; harvaesinev jääk; inimese IL-1 ga interakteerumisvõimeline jääk; CDRiga interakteerumisvõimeline jääk; kanooniline jääk; raske ahela varieeruva piirkonna ja kerge ahela varieeruva piirkonna vaheline kontaktjäak; Vernier' tsooni jääv jääk ning

5 jääk piirkonnas, mis kattub Chothia määratletud varieeruva raske ahela CDR1 ja Kabati määratletud esimese raske ahela raamistikupiirkonna vahel. Näiteks võib seonduv valk sisaldada võtmejäaki, kusjuures nimetatud võtmejäak valitakse rühmast, kuhu kuuluvad

2H, 4H, 24H, 26H, 27H, 29H, 34H, 35H, 37H, 39H, 44H, 45H, 47H, 48H, 49H, 50H, 51H, 58H, 59H, 60H, 63H, 67H, 69H, 71H, 73H, 76H, 78H, 91H, 93H, 94H, 2L, 4L,

10 25L, 29L, 27bL, 33L, 34L, 36L, 38L, 43L, 44L, 46L, 47L, 48L, 49L, 55L, 58L, 62L, 64L, 71L, 87L, 89L, 90L, 91L, 94L, 95L (Kabati numeratsioon). Nende jääkide näitlik leiutisekohase seonduva valgu humaniseerimiseks mõeldud alamkomplekt koosneb jääkidest 27H, 48H, 67H, 69H, 93H, 36L, 43L, 46L, 47L, 49L, 58L, 71L ja 87L.

Leiutisekohane seonduv valk võib sisaldada inimese varieeruva domeeni

15 konsensusjärjestust.

Leiutisekohane IL-1 siduv valk võib sisaldada vähemalt üht varieeruvat domeeni, mis sisaldab aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 60-189.

Leiutisekohane siduv valk võib sisaldada vähemalt üht raske ahela varieeruvat (VH, ingl *variable heavy*) piirkonda (või domeeni), mis sisaldab aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 60-148; 196; 198; 200; 202; 204; 206; 208 ja 210.

20

Leiutisekohane siduv valk võib sisaldada vähemalt üht kerge ahela varieeruvat (VL, ingl *variable light*) piirkonda (või domeeni), mis sisaldab aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 149-189.

25

Leiutisekohane siduv valk võib sisaldada vähemalt üht VH-piirkonda, mis koosneb aminohappejärjestusest, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 60-148, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208 ja 210, ning vähemalt üht VL-piirkonda, mis

sisaldab aminohappejärjestust, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad järjestused SEQ ID NO: 149-189, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209 ja 211.

Leiutisekohane siduv valk võib sisaldada kaht varieeruvat domeeni, kusjuures need kaks varieeruvat domeeni sisaldavad aminohappejärjestusi, mis valitakse rühmast, kuhu

5 kuuluvad:

SEQ ID NO: 60 ja SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 198 ja SEQ ID NO: 199
SEQ ID NO: 69 ja SEQ ID NO: 173	SEQ ID NO: 202 ja SEQ ID NO: 203
SEQ ID NO: 67 ja SEQ ID NO: 151	SEQ ID NO: 206 ja SEQ ID NO: 207
SEQ ID NO: 88 ja SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 210 ja SEQ ID NO: 211
SEQ ID NO: 96 ja SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 103 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 90 ja SEQ ID NO: 182	SEQ ID NO: 104 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 90 ja SEQ ID NO: 167	SEQ ID NO: 105 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 90 ja SEQ ID NO: 164	SEQ ID NO: 106 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 73 ja SEQ ID NO: 174	SEQ ID NO: 107 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 86 ja SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 108 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 90 ja SEQ ID NO: 169	SEQ ID NO: 109 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 91 ja SEQ ID NO: 165	SEQ ID NO: 110 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 76 ja SEQ ID NO: 175	SEQ ID NO: 111 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 99 ja SEQ ID NO: 189	SEQ ID NO: 112 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 100 ja SEQ ID NO: 168	SEQ ID NO: 113 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 71 ja SEQ ID NO: 170	SEQ ID NO: 114 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 84 ja SEQ ID NO: 188	SEQ ID NO: 115 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 78 ja SEQ ID NO: 179	SEQ ID NO: 116 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 93 ja SEQ ID NO: 176	SEQ ID NO: 117 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 87 ja SEQ ID NO: 154	SEQ ID NO: 118 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 85 ja SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 119 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 89 ja SEQ ID NO: 170	SEQ ID NO: 120 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 75 ja SEQ ID NO: 181	SEQ ID NO: 121 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 92 ja SEQ ID NO: 184	SEQ ID NO: 122 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 200 ja SEQ ID NO: 201	SEQ ID NO: 123 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 204 ja SEQ ID NO: 205	SEQ ID NO: 124 ja SEQ ID NO: 59

SEQ ID NO: 208 ja SEQ ID NO: 209	SEQ ID NO: 125 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 63 ja SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 126 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 97 ja SEQ ID NO: 187	SEQ ID NO: 127 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 90 ja SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 128 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 92 ja SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 129 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 94 ja SEQ ID NO: 166	SEQ ID NO: 130 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 82 ja SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 131 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 101 ja SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 132 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 96 ja SEQ ID NO: 157	SEQ ID NO: 133 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 70 ja SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 134 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 83 ja SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 135 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 102 ja SEQ ID NO: 185	SEQ ID NO: 136 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 98 ja SEQ ID NO: 160	SEQ ID NO: 137 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 74 ja SEQ ID NO: 186	SEQ ID NO: 138 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 95 ja SEQ ID NO: 157	SEQ ID NO: 139 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 72 ja SEQ ID NO: 178	SEQ ID NO: 140 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 96 ja SEQ ID NO: 163	SEQ ID NO: 141 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 77 ja SEQ ID NO: 183	SEQ ID NO: 142 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 90 ja SEQ ID NO: 171	SEQ ID NO: 143 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 79 ja SEQ ID NO: 180	SEQ ID NO: 144 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 381 ja SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 145 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 81 ja SEQ ID NO: 177	SEQ ID NO: 146 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 80 ja SEQ ID NO: 172	SEQ ID NO: 147 ja SEQ ID NO: 59
SEQ ID NO: 196 ja SEQ ID NO: 197	SEQ ID NO: 148 ja SEQ ID NO: 59

Ühes teises teostuses valitakse siin kirjeldatud IL-1 ga seonduv valk rühmast, kuhu kuuluvad immunoglobuliini molekul, scFV, monokloonne antikeha, humaniseeritud antikeha, kimäärne antikeha, Fab-fragment, Fab'-fragment, F(ab')₂, Fv ja disulfiidsillaga ühendatud Fv.

Leiutiskirjelduse ühes aspektis võib siin kirjeldatud seonduv valk moduleerida IL-1 bioloogilist funktsiooni. Teises aspektis võib siin kirjeldatud seonduv valk IL-1 neutraliseerida.

5 Ühes teostuses valitakse siin kirjeldatud seonduva valgu seondumise kiiruskonstant (K_{on}) IL-1 suhtes rühmast, kuhu kuuluvad vähemalt umbes $10^2 M^{-1}s^{-1}$; vähemalt umbes $10^3 M^{-1}s^{-1}$; vähemalt umbes $10^4 M^{-1}s^{-1}$; vähemalt umbes $10^5 M^{-1}s^{-1}$ ja vähemalt umbes $10^6 M^{-1}s^{-1}$, mõõdetuna pinnaplasmonresonantsi abil.

10 Ühes teostuses valitakse siin kirjeldatud seonduva valgu dissotsiatsiooni kiiruskonstant (K_{off}) IL-1 suhtes rühmast, kuhu kuuluvad kõige rohkem umbes $10^{-3} M^{-1}s^{-1}$; kõige rohkem umbes $10^{-4} M^{-1}s^{-1}$; kõige rohkem umbes $10^{-5} M^{-1}s^{-1}$; kõige rohkem $10^{-6} M^{-1}s^{-1}$, mõõdetuna pinnaplasmonresonantsi abil.

15 Ühes teostuses on siin kirjeldatud seonduval valgul IL-1 suhtes dissotsiatsioonikonstant (K_D), mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad kõige rohkem umbes $10^{-7} M$; kõige rohkem umbes $10^{-8} M$; kõige rohkem umbes $10^{-9} M$; kõige rohkem $10^{-11} M$, kõige rohkem $10^{-12} M$ ja kõige rohkem $10^{-13} M$.

20 Ühe aspektina esitatakse leiutiskirjeldusega seonduva valgu konstrukt, mis sisaldab siin kirjeldatud seonduvat valku ja täiendavalt linkerit või immunoglobuliini konstantset domeeni. Seonduva valgu konstrukt võib sisaldada seonduvat valku, kusjuures see seonduv valk valitakse rühmast, kuhu kuuluvad immunoglobuliini molekul, disulfiidsillaga ühendatud Fv, monokloonne antikeha, scFv, kimäärne antikeha, CDR-siiratud antikeha, diakeha, humaniseeritud antikeha, polüspetsiifiline antikeha, Fab, duaalspetsiifiline antikeha, Fab', bispetsiifiline antikeha ja F(ab')₂, DVD-IgTM ning Fv.

25 Ühes teostuses sisaldab seonduva valgu konstrukt immunoglobuliini raske ahela konstantset domeeni, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad inimese IgM konstantne domeen, inimese IgG4 konstantne domeen, inimese IgG1 konstantne domeen, inimese IgE konstantne domeen, inimese IgG2 konstantne domeen ja inimese IgG3 konstantne domeen ning inimese IgA konstantne domeen.

Veel ühes teostuses sisaldab seonduva valgu konstrukt immunoglobuliini konstantset domeeni, millel on aminohappejärjestus, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 ja SEQ ID NO: 6.

Leiutiskirjeldus puudutab ka seonduva valgu konjugaati, mis sisaldab siin kirjeldatud seonduva valgu konstrukti ja täiendavalt ainet, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad immuno adhesioonimolekul, pildindusaine, raviaine ja tsütotoksiline aine. Pildindusainete, mis on kasulikud siin kirjeldatud seonduva valgu konjugaatides esinevate ainejääkidenä, hulka kuuluvad muu hulgas radiomärgis, ensüüm, fluorestsentsmärgis, luminesstsentsmärgis, bioluminesstsentsmärgis, magnetiline märgis ja biotiin. Ühes teostuses valitakse radiomärgis rühmast, kuhu kuuluvad ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho ja ^{153}Sm .

Veel ühes teostuses sisaldab seonduva valgu konjugaat ainet, mis on ravi- või tsütotoksiline aine, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad antimetaboliit, alküüliv aine, antibiootik, kasvufaktor, tsütokiin, antiangiogeenne aine, mitoosivastane aine, antratsükliin, toksiin ja apoptootiline aine.

Veel ühes teostuses on siin kirjeldatud seonduval valgul, seonduva valgu konstruktil või seonduva valgu konjugaadil inimese glükosüülimismuster.

Siin kirjeldatud seonduvad valgud, seonduva valgu konstruktid ja seonduva valgu konjugaadid võivad esineda lahustuvate valkude või kristallide kujul. Veel ühes teostuses on need kristallid ilma kandjate, toimeainet kontrollitult vabastavad farmatseutilised kristallid. Veel ühes teostuses on siin kirjeldatud seonduva valgu, seonduva valgu konstrukti või seonduva valgu konjugaadi kristallilisel vormil suurem *in vivo* poolväärtusaeg kui selle lahustuval variandil. Veel ühes teostuses on siin kirjeldatud seonduval valgul, seonduva valgu konstruktil või seonduva valgu konjugaadil säilinud selle lahustuva variandi bioloogiline aktiivsus.

Leiutisekohaste kompositsioonide hulka kuuluvad kristallilise seonduva valgu, seonduva valgu konstrukti või seonduva valgu konjugaadi vabastamiseks mõeldud kompositsioonid, mis hõlmavad:

(a) preparaati, kusjuures nimetatud preparaat sisaldab siin kirjeldatud kristallilist seonduvat valku, seonduva valgu konstrukti või seonduva valgu konjugaati ja koostisosa ning

(b) vähemalt üht polümeerset kandjat.

- 5 Leiutiskirjelduse kohastes kompositsioonides kasulike polümeersete kandjate hulka kuuluvad muu hulgas üks või mitu järgmisesse rühma kuuluvat: polü-(akrüülhape), polü-(tsüanoakrülaadid), polü-(aminohapped), polü-(anhüriidid), polü-(depsipeptiidid), polü-(estrid), polü-(piimhape), polü-(piim-ko-glükoolhape) või PLGA, polü-(beeta-hüdroksübutüraat), polü-(kaprolaktoon), polü-(dioksanon); polü-
 10 (etüleenglükool), polü-((hüdroksüpropüül)-metakrüülamiid, polü-[(organo) fosfaseen], polü-(*orto*-estrid), polü-(vinüülalkohol), polü-(vinüülpürrolidoon), maleiin anhüriidi-alküülvinüüleetri kopolümeerid, plurooni polüoolid, albumiin, alginaat, tselluloos ja tselluloosi derivaadid, kollageen, fibriin, želatiin, hüaluroonhape, oligosahhariidid, glükaminoglükaanid, sulfaaditud polüsahhariidid, segud ja nende kopolümeerid.
- 15 Ühe teise aspekti kohaselt valitakse leiutiskirjelduse kohase ühendi koostisosa rühmast, kuhu kuuluvad albumiin, sahharoos, trehhaloos, laktitool, želatiin, hüdroksüpropüül- - tsüklodekstriin, metoksüpolüetüleenglükool ja polüetüleenglükool.

- Leiutiskirjeldus puudutab ka ravimkompositsioone, mis sisaldavad siin kirjeldatud seonduvat valku, seonduva valgu konstrukti või seonduva valgu konjugaati ning
 20 farmatseutiliselt vastuvõetavat kandjat. Leiutisekohased ravimkompositsioonid võivad täiendavalt sisaldada vähemalt üht lisaainet. Ühes teostuses kuulub nimetatud täiendavate ainete hulka muu hulgas raviaine, pildindusaine, tsütotoksikum, angiogeneesi inhibiitorid, kinaaside inhibiitorid, kostimuleerivate molekulide blokaatorid, adhesioonimolekulide blokaatorid, tsütokiinivastane antikeha või selle
 25 funktsionaalne fragment, metotreksaat, tsüklosporiin, rapamütsiin, FK506, tuvastatav mürkis või reporter, TNFi antagonist, reumavastane aine, lihaselõvestaja, narkootiline aine, mittesteroidne põletikuvastane ravim (NTHE), valuvaigisti, tuimasti, rahusti, kohalik tuimasti, neuromuskulaarne blokaator, mikroobivastane aine, psoriaasivastane aine, kortikosteroid, anaboolne steroid, erütropoetiin, immuniseeriv aine,

immunoglobuliin, immunosupressant, kasvuhormoon, hormoonasendusravim, radiofarmatseutikum, antidepressant, antipsühhootikum, stimulant, astmaravim, beeta-agonist, inhaleeritav steroid, epinefriin või selle analoog, tsütokiin ja tsütokiini antagonist.

- 5 Ühes teostuses sisaldab leiutiskirjeldusekohane ravimkompositsioon farmatseutiliselt vastuvõetavat kandjat, kusjuures see kandja toimib abiainena, mis suurendab kompositsioonis oleva seonduva valgu, seonduva valgu konstrukti või seonduva valgu konjugaadi imendumist või dispersiooni. Üks abiaine näide on hüaluronidaas.

- 10 Ühes teises teostuses sisaldab ravimkompositsioon täiendavalt veel vähemalt üht raviainet haiguse, milles IL-1 aktiivsus on kahjulik, ravimiseks.

- Veel ühes teostuses puudutab leiutiskirjeldus isoleeritud nukleiinhappeid, mis kodeerivad siin kirjeldatud seonduva valgu üht või mitut aminohappejärjestust. Need nukleiinhapped võib sisestada vektorisse mitmete geneetiliste analüüside tegemiseks või siin kirjeldatud seonduva valgu ekspresseerimiseks, iseloomustamiseks või ühe või
15 mitme omaduse parandamiseks. Vektoris võib olla üks või rohkem siin kirjeldatud seonduva valgu üht või mitut aminohappejärjestust kodeerivat nukleiinhappemolekuli, kusjuures nimetatud üks või rohkem nukleiinhappemolekuli on toimivalt ühendatud sobivate transkriptsiooniliste ja/või translatsiooniliste järjestustega, mis võimaldavad seonduva valgu ekspresseerimist konkreetses vektorit sisaldavas peremeesrakus. Siin
20 kirjeldatud seonduva valgu aminohappejärjestusi kodeerivate nukleiinhapete kloonimiseks või ekspresseerimiseks mõeldud vektorite näidete hulka kuuluvad muu hulgas pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV ja pBJ.

- Leiutiskirjeldus puudutab ka siin kirjeldatud seonduva valgu üht või mitut aminohappejärjestust kodeerivat nukleiinhapet sisaldava vektoriga peremeesrakku.
25 Leiutise peremeesorganism võib olla prokarüootne või eukarüootne. Näitlik prokarüootne rakk on *Escherichia coli* rakk. Eukarüootsete rakkude, mis on leiutisekohaselt kasulikud peremeesrakkudena, hulka kuuluvad protistide rakud, loomarakud, taimerakud ja seenerakud. Seeneraku näide on pämirakk, sealhulgas *Saccharomyces cerevisiae*. Leiutisekohaste peremeesrakuna kasulike loomarakkude

näidete hulka kuuluvad muu hulgas imetajarakk, linnurakk ja putukarakk. Eelistatu imetajarakkude hulka kuuluvad CHO- ja COS-rakud. Leiutisekohane peremeesrakuna kasulik putukarakk on putuka Sf9-rakk.

5 Ühes teises aspektis esitatakse leiutiskirjeldusega siin kirjeldatud seonduva valgu valmistamismeetod, mis hõlmab seonduvat valku kodeerivat vektorit sisaldava peremeesraku kultiveerimist kasvusöötmes tingimustel, mis on piisavad IL-1 ja/või IL-1 ga seandumisvõimelise seonduva valgu tootmiseks. Nõnda toodetud valgu võib isoleerida ja kasutada erinevates siin kirjeldatud kompositsioonides ja meetodites.

10 Ühes teises teostuses puudutab leiutiskirjeldus inimese IL-1 aktiivsuse vähendamise meetodit, mis hõlmab inimese IL-1 kokkupuutesse viimist siin kirjeldatud seonduva valguga nõnda, et inimese IL-1 aktiivsus väheneb.

Ühes teises leiutise teostuses pakutakse välja haigusega ravialuse ravimise meetod, milles manustatakse ravialusele siin kirjeldatud seonduvat valku ravitoime saavutamiseks.

15 Veel ühes teostuses on siin kirjeldatud seonduv valk kasulik haiguse, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad diabeet; uveiid; neuropaatiline valu; osteoartriitiline valu; põletikuvalu; reumatoidartriit; osteoartriit; juveniilne krooniline artriit; septiline artriit; Lyme'i artriit; psoriaatiline artriit; reaktiivne artriit; spondüloartropaatia; süsteemne erütematoosne luupus (SLE, ingl *systemic lupus erythematosus*); Crohni tõbi; 20 haavandiline koliit; põletikulised soolehaigused; autoimmuunne diabeet; insuliinsõltuv suhkurdiabeet; türeoidiid; astma; allergilised haigused; psoriaas; dermatiid; sklerodermia; siirik-peremehe vastu haigus; elundisiiriku äratõukereaktsioon; elundisiirdamisega seotud äge immuunhaigus; elundisiirdamisega seotud krooniline immuunhaigus; sarkoidoos; ateroskleroos; dissemineeritud intravaskulaarne 25 koagulatsioon (DIK); Kawasaki tõbi; Grave'i tõbi; nefrootiline sündroom; kroonilise väsimuse sündroom; Wegeneri granulomatoos; Henoch-Schoenleini purpura; neerude mikroskoopiline vaskuliit; krooniline aktiivne hepatiid; autoimmuunne uveiid; septiline šokk; toksilise šoki sündroom; sepsise sündroom; kahheksia; nakkushaigused; parasiithaigused; äge transversaalümüeliit; Huntingtoni tantstõbi; Parkinsoni tõbi;

Alzheimeri tõbi; insult; primaarne biliaarne tsirroos; hemolüütiline aneemia; pahaloomulised kasvaja; südamerike; müokardi infarkt; Addisoni tõbi; 1. tüüpi sporaadiline polüglandulaarne puudulikkus; 2. tüüpi polüglandulaarne puudulikkus (Schmidti sündroom); äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS, ingl *acute respiratory distress syndrome*); alopeetsia; alopeetsia areata; seronegatiivne artropaatia; artropaatia; Reiteri tõbi; psoriaatiline artropaatia; haavandilise koliidiga seotud artropaatia; enteropaatiline sünoviit; klamüüdia; *Yersinia* ja *Salmonella*'ga seotud artropaatia; spondüloartropaatia; ateromatoosne haigus/arteriosklerosis; atoopiline allergia; autoimmuunne bulloosne haigus; harilik villtõbi; lehtketendav villtõbi; pemfigoid; lineaarne IgA haigus; autoimmuunne hemolüütiline aneemia; Coombsi positiivne hemolüütiline aneemia; omandatud pernitsioosne aneemia; juveniilne pernitsioosne aneemia; müalgiline entsefaliit/Royal Free haigus; krooniline mukokutaanne kandidiaas; hiidrakuline arteriit (GCA, ingl *giant cell arteritis*); primaarne skleroseeriv hepatiit; krüptogeenne autoimmuunne hepatiit; omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS, ingl *acquired immunodeficiency syndrome*); omandatud immuunpuudulikkusega seotud haigused; hepatiit B; hepatiit C; harilik varieeruv immuunpuudulikkus (harilik varieeruv hüpogammaglobulineemia); dilateeruv kardiomiopaatia; naiste viljatus; munasarjade häire; enneaegne munasarjade häire; fibrootiline kopsuhaigus; krüptogeenne fibroseeruv alveoliit; põletikujärgne interstitsiaalne kopsuhaigus; interstitsiaalne pneumoniit; sidekoe haigusega seotud interstitsiaalne kopsuhaigus; sidekoe segahaigusega seotud kopsuhaigus; süsteemse sklerosisiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus; reumatoidartriidiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus; süsteemse erütematoosse luupusega seotud kopsuhaigus; dermatomüosiidi/polümüosiidiga seotud kopsuhaigus; Sjögreni haigusega seotud kopsuhaigus; anküloseeriva spondüliidiga seotud kopsuhaigus; vaskuliidist tingitud difuusne kopsuhaigus; hemosiderosisiga seotud kopsuhaigus; ravimitest tingitud interstitsiaalne kopsuhaigus; fibroos; kiiritusjärgne fibroos; oblitereeriv bronhioliit; krooniline eosinofiilne pneumoonia; lümfotsüütide infiltratsioonist tingitud kopsuhaigus; infektsioonijärgne interstitsiaalne kopsuhaigus; podagra; autoimmuunne hepatiit; 1. tüüpi autoimmuunne hepatiit (klassikaline autoimmuunne või luupushepatiit); 2. tüüpi autoimmuunne hepatiit (LKM- vastase antikehaga hepatiit);

autoimmuunvahendatud hüpoglükeemia; B-tüübi insuliinresistentsus mustendava
 akantoosiga; hüoparatüroidism; osteoartroos; primaarne skleroseeriv kolangiit; 1.
 tüüpi psoriaas; 2. tüüpi psoriaas; idiopaatiline leukopeenia; autoimmuunne
 neutropeenia; neeruhaigus NOS; glomerulonefriit; neerude mikroskoopiline vaskuliit;
 5 Lyme'i tõbi; diskoidne erütematoosne luupus; idiopaatiline meeste viljatus;
 lämmastikoksiidiga seotud meeste viljatus; spermide autoimmuunsus; hulgiskleroos
 (kõik alatüübid, sealhulgas primaarne progressiivne, sekundaarne progressiivne,
 relapseeruv-remiteeruv); sümpaatiline oftalmia; sidekoe haigusest tingitud sekundaarne
 pulmonaalhüpertensioon; Goodpasture'i sündroom; nodoosse polüarteriidi
 10 pulmonaalne ilming; äge reumaatiline palavik; reumaatiline spondüliit; Stilli tõbi;
 süsteemne skleroos; Sjögreni sündroom; Takayasu tõbi/arteriit; autoimmuunne
 trombotsütopeenia (AITP); idiopaatiline trombotsütopeenia; autoimmuunne
 kilpnäärmehaigus; hüpertüroidism; struumaga autoimmuunne hüpötüroidism
 (Hashimoto tõbi); atroofiline autoimmuunne hüpötüroidism; primaarne müksödeem;
 15 fakogeenne uveit; primaarne vaskuliit; vitiliigo; äge maksahaigus; krooniline
 maksahaigus; alkoholist tingitud tsirroos; alkoholist tingitud maksakahjustus; kolestaas;
 idiosünkraatiline maksahaigus; ravimitest tingitud hepatiit; mittealkohoolne
 steatohepatiit; allergia; B rühma *Streptococc*'ide (GBS) nakkus; vaimsed häired (nt
 depressioon ja skisofreenia); Th2-tüübi ja Th1-tüübi rakkude vahendatud haigused; äge
 20 ja krooniline valu (erinevad valu vormid); vähk (näiteks kopsu-, rinna-, mao-, põie-,
 käärsoole-, kõhunäärme-, munasarja-, munandi- ja rektaalvähk); pahaloomulised
 vereloomekasvajad; leukeemia; lümfoom; abetalipoproteineemia; akrotsüanoos;
 ägedad ja kroonilised parasiitsed või nakkuslikud protsessid; äge leukeemia; äge
 lümfoblastne leukeemia (ALL); T-rakuline ALL; FAB ALL; äge müeloidne leukeemia
 25 (AML); äge või krooniline bakterinakkus; äge pankreatiit; äge neerupuudulikkus;
 adenokartsinoomid; ektoopilised löögid kajas; AIDSiga seotud kompleksne dementsus;
 alkoholist tingitud hepatiit; allergiline konjunktiviit; allergiline kontaktdermatiit;
 allergiline riniit; allografti äratõukereaktsioon; alfa-1-antitrüpsiini puudulikkus;
 amüotroofne lateraalskleroos; aneemia; rinaangiin; eesmise sarve rakkude hävimine;
 30 CD3-vastane ravi; fosfolipiididevastaste antikehadega sündroom; retseptorivastase
 hüpersensitiivsuse reaktsioonid; aordi ja perifeersete veresoonte aneurüsmid;

aordidissektsioon; arterite hüpertensioon; arterioskleroos; arteriovenoosne fistul;
 ataksia; kodade virvendus (kestev või paroksüsmaalne); kodade laperdus;
 atrioventrikulaarne blokaad; B-rakuline lümfoom; luusiiriku äratõukereaktsioon;
 luuüdisiiriku (BMT) äratõukereaktsioon; kimbuharu blokaad; Burkitti lümfoom;
 5 põletused; südamearütmiad; oimetu müokardi sündroom; südamekasvajad;
 kardiomüopaatia; põletikuline vastusreaktsioon kardiopulmonaarsele šunteerimisele;
 kõhresiiriku äratõukereaktsioon; tserebellaarne, kortikaalne degeneratsioon;
 tserebellaarsed häired; kaootiline multifokaalne kodade tahhükardia; keemiaraviga
 seotud haigused; krooniline müelotsüütiline leukeemia (CML); krooniline alkoholism;
 10 kroonilised põletikulised patoloogiad; krooniline lümfotsütaarne leukeemia (CLL);
 krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK); krooniline salitsülaatidest tingitud
 intoksikatsioon; kolorektaalkartsinoom; südame paisupuudulikkus; konjunktiviit;
 kontaktdermatiit; kopsutekkeline südamehaigus; koronaarterite haigus; Creutzfeldt-
 Jakobi tõbi; kultuurnegatiivne sepsis; tsüstiline fibroos; tsütokiiniraviga seotud
 15 haigused; poksijate dementsus (ingl *dementia pugilistica*); demüeliniseerivad haigused;
 hemorraagiline dengue palavik; dermatiit; dermatoloogilised seisundid; suhkurdiabeet;
 diabeedist tingitud arteriosklerootiline haigus; difuusne Lewy kehakeste haigus;
 dilateerunud kongestiivne kardiomüopaatia; basaalganglionide häired; keskeas avalduv
 Downi sündroom; ravimitest tingitud liikumishäired ravimitega, mis blokeerivad CNS
 20 dopamiini retseptoreid; ravimitundlikkus; ekseem; entsefalomüeliit; endokardiit;
 endokrinopaatia; epiglottiit; Epstein-Barri viiruse nakkus; erütromelalgia;
 ekstrapüramidaalsed ja tserebellaarsed häired; perekondlik hemofagotsüütiline
 lümfohistiotsütoos; looteharknäärmeiiriku äratõukereaktsioon; Friedreichi ataksia;
 perifeersete arterite funktsionaalsed häired; seentest tingitud sepsis; gaasgangreen;
 25 maohaavand; glomerulaarnefriit; mistahes elundi või koe siiriku äratõukereaktsioon;
 gramnegatiivsete bakterite põhjustatud sepsis; grampositiivsete bakterite põhjustatud
 sepsis; rakusisestest organismidest tingitud granuloomid; karvaserakuline leukeemia;
 Hallervorden-Spatzi tõbi; Hashimoto türeoidiit; heinapalavik; südamesiiriku
 äratõukereaktsioon; hemokromatoos; hemodialüüs; hemolüütilis-ureemiline
 30 sündroom/trombolüütiline trombotsütopeeniline purpura; hemorraagia; A hepatiit; Hisi
 kimbu arütmiad; HIV nakkus/HIV neuropaatia; Hodgkini tõbi; hüperkineetilised

liikumishäired; hüpersensitiivsusreaktsioonid; hüpersensitiivsuspneumoniit; hüpertensioon; hüpokineetilised liikumishäired; hüpotalamuse-ajuripatsi-neerupealise telje hindamine; idiopaatiline Addisoni tõbi; idiopaatiline kopsufibroos (IPF); antikehade vahendatud tsütotoksilisus; asteenia; lapseea skeletilihaste atroofia;

5 aordipõletik; A gripp; ioniseeriva kiirguse mõju; iridotsükliit/uveit/optiline neuuriit; isheemia-reperfusiooni kahjustus; isheemiline insult; juveniilne reumatoidartriit; juveniilne skeletilihaste atroofia; Kaposi sarkoom; neerusiiriku äratõukereaktsioon; Legionella; leismanioos; lepra; kortikospinaalsüsteemi haiguskolded; lipödeem; maksasiiriku äratõukereaktsioon; lümhödeem; malaaria; pahaloomuline lümfoom;

10 pahaloomuline histiotsütoos; pahaloomuline melanoom; meningiit; meningokokknakkus; metaboolse sündroomiga kaasnev migreeniline peavalu; idiopaatiline migreeniline peavalu; mitokondriaalne multisüsteemne häire; sidekoehaiguse segavorm; monokloonne gammopaatia; multimüeloom; mitmesüsteemne degenerereerumine (Menzeli; Dejerine-Thomase ning Shy-Drageri sündroomid ja

15 Machado-Josephi tõbi); raskekujuline müasteenia; Mycobacterium avium intracellulare; Mycobacterium tuberculosis; müelodüsplastiline sündroom; müokardi infarkt; müokardi isheemilised häired; ninaneelu kartsinoom; neonataalne krooniline kopsuhaigus; nefriit; nefroos; neurodegeneratiivsed haigused; neurogeensed I tüüpi lihasatroofiad; neutropeeniline palavik; mitte-Hodgkini lümfoom; alakõhuaordi ja selle

20 harude oklusioon; arteriaalsed oklusiivsed haigused; OKT3® ravi; orhiit/epididümiit; orhiiti/vasektoomiat tagasipööravad protseduurid; organomegaalia; osteoporoos; kõhunäärmesiiriku äratõukereaktsioon; kõhunäärmekartsinoom; paraneoplastiline sündroom/pahaloomulise kasvaja põhjustatud hüperkaltseemia; kõrvalkilpnäärmesiiriku äratõukereaktsioon; vaagnapiirkonna põletikuline haigus;

25 aastaringne riniit; perikardi haigus; perifeerne aterosklerootiline haigus; perifeersete veresoonte haigus; peritoniit; pernitsioosne aneemia; Pneumocystis carinii põhjustatud kopsupõletik; kopsupõletik; POEMSi sündroom (polüneuropaatia, organomegaalia, endokrinopaatia, monokloonne gammopaatia ja nahamuutuste sündroom); perfusioonijärgne sündroom; pumpamisjärgne sündroom; MI kardiotoomiajärgne

30 sündroom; preklampsia; progressiivne supranukleaarne halvatus; primaarne pulmonaalhüpertensioon; kiiritusravi; Raynaud' fenomen; Raynaud' tõbi; Refsumi tõbi;

kitsa QRS kompleksiga regulaarne tahhükardia; renovaskulaarne hüpertensioon;
 reperfusioonikahjustus; restriktiivne kardiomiopaatia ; sarkoomid; seniilne korea;
 Lewy kehakeste tüüpi seniilne dementus; seronegatiivsed artropaatiad; šokk;
 sirprakuline aneemia; nahaallograafi äratõukereaktsioon; nahamuutuste sündroom;
 5 peensoolesiiriku äratõukereaktsioon; tahked kasvavad; spetsiifilised arütmia; spinaalne
 ataksia; spinotserebellaarsed degeneratsioonid; streptokoki põhjustatud müosiit;
 väikeaju struktuuri kahjustused; subakuutne skleroseeriv panentsefaliit; sünkoop;
 kardiovaskulaarsüsteemi süüfilis; süsteemne anafülaksia; süsteemse põletikuvastuse
 sündroom; süsteemse algusega juveniilne reumatoidartriit; telangiiektaasia; obliteeriv
 10 tromboangiit; trombotsütopeenia; toksilisus; siirikud; trauma/hemorraagia; III tüüpi
 hüpersensitiivsuse reaktsioonid; IV tüüpi hüpersensitiivsus; ebastabiilne angiin;
 ureemia; urosepsis; urtikaaria; südameklapi haigused; veresoonte laienemine; vaskuliit;
 veenahaigused; veenitromboos; südamevatsakeste fibrillatsioon; viirus- ja
 seennakkused; viiruslik entsefaliit/aseptiline meningiit; viirusega seotud
 15 hemofagotsüütiline sündroom; Wernicke-Korsakoffi sündroom; Wilsoni tõbi; mistahes
 elundi või koe ksenograafi äratõukereaktsioon; ägedad koronaarsündroomid; äge
 idiopaatiline polüneuriit; äge põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia;
 äge isheemia; täiskasvanute Stilli tõbi; koldeline alopeetsia; anafülaksia; fosfolipiidide
 vastase antikeha sündroom; aplastiline aneemia; ateroskleroos; atoopiline ekseem;
 20 atoopiline dermatiit; autoimmuunne dermatiit; *treptococcus*'e nakkusega seotud
 autoimmuunne haigus; autoimmuunne enteropaatia; autoimmuunne kuulmiskadu;
 autoimmuunne lümfoproliferatiivne sündroom (ALPS); autoimmuunne müokardiit;
 autoimmuunne enneaegne munasarjahäire; blefariit; bronhioektaas; bulloosne
 pemfigoid; kardiovaskulaarne haigus; katastroofiline fosfolipiidide vastaste antikehade
 25 sündroom; tsöliaakia; tservikaalne spondüloos; krooniline isheemia; armistav
 pemfigoid; hulgiskleroosi riskiga kliiniliselt isoleeritud sündroom (CIS, ingl *clinically
 isolated sündroom*); konjunktiviit; lapseas algav psühhiaatiline haigus;
 pisarakotipõletik; dermatomüosiit; diabeetiline retinopaatia; diski rebend; diski prolaps;
 ravimitest tingitud immuunne hemolüütiline aneemia; endokardiit; endometriosis;
 30 endoftalmiit; episkleriit; multiformne erüteem; ulatuslik multiformne erüteem;
 rasedusaegne pemfigoid; Guillain-Barré sündroom (GBS); heinapalavik; Hughes'i

- sündroom; idiopaatiline Parkinsoni tõbi; idiopaatiline interstitsiaalne kopsupõletik; IgE-vahendatud allergia; immuunne hemolüütiline aneemia; inklusioonkehakeste müosiit; nakkuslik silmapõletik; põletikuline demüeliniseeriv haigus; põletikuline südamehaigus; põletikuline neeruhaigus; iriit; keratiit; kuiv keratojunktiviit; Kussmauli tõbi või Kussmaul-Meieri tõbi; Landry paralüüs; Langerhansi rakkude histiotsütoos; *livedo reticularis*; maakula degeneratsioon; mikroskoopiline polüangiit; Morbus Bechterev; motoorsete neuronite kahjustused; limaskestast pemfigoid; mitmeelundipuudulikkus; raskekujuline müasteenia; müelodüsplastiline sündroom; müokardiit; närvijuure kahjustused; neuropaatia; mitte-A, mitte-B hepatiit;
- 10 nägemisnärvine neuriiit; osteolüüs; polüartikulaarne JRA (juveniilne reumatoidartriit); perifeersete arterite oklusiivne haigus (PAOD, ingl *peripheral artery occlusive disease*); perifeerne veresoonte haigus (PVD, ingl *peripheral vascular disease*); perifeersete arterite haigus (PAD); flebiit; nodoosne polüarteriit (või sõlmeline periarteriit); polükondriit; reumaatiline polümüalgia (PMR, ingl *polymyalgia*
- 15 *rheumatica*); polioos; polüartikulaarne JRA; polüendokriinse puudulikkuse sündroom; polümüosiit; primaarne Parkinsonism; sekundaarne Parkinsonism; prostatiit; puhas erütrotsüütide aplaasia; primaarne neerupealiste puudulikkus; korduv nägemisnärvine neuromüeliit; restenoos; reumaatiline südamehaigus; SAPHO (sünoviit, akne, pustuloos, hüperostoos ja osteiit); sekundaarne amüloidoos; kopsušokk; skleriit;
- 20 istmikunärvi põletik; sekundaarne neerupealiste puudulikkus; silikooniga seotud sidekoe haigus; Sneddon-Wilkinson dermatoos; anküloseeriv spondüliit; Stevens-Johnsoni sündroom (SJS); süsteemne põletikuvastuse sündroom; temporaalne arteriit; toksoplasma põhjustatud retiniit; toksiline epidermaalne nekrolüüs; transversne müeliit; TRAPS (tuumori nekroosi faktori 1. tüüpi retseptoriga (TNFR) seotud perioodiline
- 25 sündroom); B tüüpi insuliinresistentsus mustendava akantoosiga; 1. tüüpi allergiline reaktsioon; II tüüpi diabeet; harilik interstitsiaalne kopsupõletik (UIP, ingl *usual interstitial pneumonia*); vernaalne konjunktiviit; viiruslik retiniit; Vogt-Koyanagi-Harada sündroom (VKH sündroom); märja maakula degeneratsioon; haava paranemine; *Yersinia* ja *Salmonella* ga seotud artropaatia.
- 30 Veel ühes teostuses võib siin kirjeldatud ravimeetodis siin kirjeldatud seonduva valgu või seonduva valgu konstrukti või seonduva valgu konjugaadi ravi alusele manustamise

- etapi manustamisviisiks valida vähemalt ühe järgmisest loetelust: parenteraalselt, nahaaluselt, lihasesiseselt, veeniseselt, intraartikulaarselt, intrabronhiaalselt, intraabdominaalselt, kapsliseselt, kõhresiseselt, intrakavitaarselt, õõnesiseselt, intratserebellaarselt, intratserebroventrikulaarselt, käärsoolesiseselt, intratservikaalselt,
- 5 intragastraalselt, maksasiseselt, müokardiseselt, luusiseselt, vaagnasiseselt, intraperikardiaalselt, intraperitoneaalselt, intrapleuraalselt, eesnäärmiseselt, kopsusiseselt, intrarektaalselt, neerusiseselt, reetinasiseselt, intraspinaalselt, intrasünoviaalselt, intratorakaalselt, intrauteriinselt, intravesikaalselt, boolusena, vaginaalselt, rektaalselt, bukaalselt, sublingvaalselt, intranasaalselt ja transdermaalselt.
- 10 Leiutis puudutab ka haigust, milles IL-1 on kahjustava toimega, põdeva patsiendi ravimeetodit, mis hõlmab siin eespool kirjeldatud seonduva valgu, seonduva valgu konstrukti või seonduva valgu konjugaadi manustamist, samal ajal või pärast teise aine manustamist, kusjuures see teine aine valitakse rühmast, kuhu kuuluvad inhaleeritavad steroidid; beeta-agonistid; lühitoimelised või pikatoimelised beeta-agonistid;
- 15 leukotrieenide või leukotrieenide retseptorite agonistid; ADVAIR; IgE inhibiitorid; IgE vastased antikehad; XOLAIR; fosfodiesteraasi inhibiitorid; PDE4 inhibiitorid; ksantiinid; antikolinergilised ravimid; nuumrakke stabiliseerivad ained; Cromolyn; IL-4 inhibiitorid; IL-5 inhibiitorid; eotaksiin/CCR3 inhibiitorid; histamiini või selle retseptorite, sealhulgas H1, H2, H3 ja H4 antagonistid; prostaglandiin D või selle
- 20 retseptorite, sealhulgas DP1 ja CRTH2 antagonistid; TNF antagonistid; TNF retseptori lahustuv fragment; ENBREL®; TNF ensüümi antagonistid; TNFi konverteeriva ensüümi (TACE, ingl *TNF converting enzyme*) inhibiitorid; muskariinse retseptori antagonistid; TGF-beeta antagonistid; interferoon gamma; perfenidoon; kemoterapeutikumid; metotreksaat; leflunomiid; sirolimus (rapamütsiin) või selle
- 25 analoog, CCI-779; COX2 või cPLA2 inhibiitorid; NSAIDid (ingl *non-steroidal anti-inflammatory drugs* - mittesteroidsed põletikuvastased ained); immunomodulaatorid; p38 inhibiitorid; TPL-2, MK-2 ja NFkB inhibiitorid; budenosiid; epidermaalne kasvufaktor; kortikosteroidid; tsüklosporiin; sulfasalasiin; aminosalitsülaadid; 6-merkaptopuriin; asatiopriin; metronidasool; lipoksügenaasi inhibiitorid; mesalamiin;
- 30 olsalasiin; balsalasiid; antioksidandid; tromboksaani inhibiitorid; IL-1 retseptori antagonistid; IL-1 vastased antikehad; IL-6 vastased antikehad; kasvufaktorid;

- elastaasi inhibiitorid; püridinüül-imidasooli ühendid; TNFi, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, EMAP-II, GM-CSFi, FGF_i või PDGF_i vastased antikehad või agonistid;
- 5 CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 või nende ligandide vastased antikehad; FK506; rapamütsiin; mükofenolaat mofetiil; ibuprofeen; prednisoloon; fosfodiesteraasi inhibiitorid; adenosini agonistid; antitrombootilised ained; komplemendi inhibiitorid; adrenergilised ained; IRAK, NIK, IKK, p38 või MAP kinaasi inhibiitorid; IL-1 konverteeriva ensüümi inhibiitorid; TNF- konverteeriva
- 10 ensüümi inhibiitorid; T-raku signaliseerimise inhibiitorid; metalloproteinaasi inhibiitorid; 6-merkaptopuriinid; angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid; lahustuv tsütokiini retseptorid; lahustuv p55 TNFi retseptor; lahustuv p75 TNFi retseptor; sIL-1RI; sIL-1RII; sIL-6R; põletikuvastased tsütokiinid; IL-4; IL-10; IL-11 ja TGF-β .
- 15 Ühes teises leiutiskirjelduse aspektis esitatakse vähemalt ühe siin kirjeldatud IL-1 seonduva valgu vähemalt üks IL-1 idiotüübivastane antikeha. Idiotüübivastane antikeha hõlmab mistahes valku või peptiidi, mis sisaldab molekuli, mis sisaldab vähemalt osa immunoglobuliini molekulist, nagu näiteks vähemalt üht raske või kerge ahela CDRi või selle ligandiga seonduvat fragmenti, raske või kerge ahela varieeruvat piirkonda,
- 20 raske või kerge ahela konstantset piirkonda, raamistikupiirkonda või selle mistahes osa, mida saab sisestada leiutisekohasesse seonduvasse valku.

Leiutise üksikasjalik kirjeldus

- See leiutis puudutab IL-1 siduvaid valke, sealhulgas näiteks IL-1 -vastaseid antikehi või nende antigeeni siduvaid osi, mis seovad IL-1 , ja mitmevalentseid, polüspetsiifilisi
- 25 seonduvaid valke, nagu DVD-IgTM, mis seovad IL-1 ja lisaks teist sihtmärki. Leiutise mitmed aspektid puudutavad antikehi ja antikehade fragmente, DVD-Ig siduvaid valke ning nende ravimkompositsioone, aga ka nukleiinhappeid, rekombinantseid ekspressioonivektoreid ja peremeesrakke nimetatud IL-1 siduvate valkude, sealhulgas antikehade, DVD-Ig siduvate valkude ja nende fragmentide tootmiseks. Inimese IL-1

tuvastamiseks, inimese IL-1 inhibeerimiseks, *in vitro* või *in vivo*, ja geeniekspressiooni reguleerimise leiutisekohaste IL-1 siduvate valkude kasutamise meetodeid kirjeldatakse siin samuti.

Leiutis hõlmab ka mistahes seonduvat valku või antikeha, mis võib konkureerida siin
5 kirjeldatud IL-1 siduva valguga.

Kui siin pole määratletud teisiti, on leiutisega seoses kasutatud teaduslikel ja tehnilistel terminitel valdkonna asjatundjate jaoks arusaadav tähendus. Terminite tähendused ja ulatus peaks olema selge, kuid mistahes ebaselguse puhul on siin esitatud määratlused ülemuslikud mistahes sõnaraamatu või välise määratluse suhtes. Lisaks, kui kontekst ei
10 nõua teisiti, hõlmavad ainsuse vormis olevad terminid ka mitmust ja mitmuses olevad terminid ainsust. Patenditaotluses on kasutatud „või” tähendusega „ja/või”, välja arvatud juhul, kui on märgitud teisiti. Lisaks ei ole termin „sisaldama” ja selle muude vormide, näiteks „sisaldab” või „sisaldades” kasutus piirav. Samuti hõlmavad terminid „element” või „komponent” nii elemente ja komponente, mis sisaldavad üht üksust, kui
15 ka elemente ja komponente, mis sisaldavad enam kui üht üksust, kui pole selgelt väljendatud teisiti.

Üldiselt on siin kirjeldatud raku- ja koekultuuridega, molekulaarbioloogiaga, immunoloogiaga, mikrobioloogiaga, geneetikaga ja valgu- ning nukleiinhappekeemiaga ning hübriidisatsiooniga seotud nomenklatuurid ja tehnikad
20 valdkonnas üldtuntud ning üldkasutatavad. Leiutisekohased meetodid ja tehnikad viiakse üldiselt läbi valdkonnas hästi tuntud tavapäraste meetodite ning mitmesuguse üldise ja spetsiifilisema teaduskirjanduse kohaselt, mida on viidete ja kirjelduste kaudu leiutiskirjeldusse kaasatud, kui pole näidatud teisiti. Ensümaatilised reaktsioonid ja eraldusmeetodid viiakse läbi tootjapoolsete spetsifikatsioonide järgi, valdkonnas
25 levinud või siin kirjeldatud kujul. Siin kirjeldatud analüütilise keemiaga, sünteetilise orgaanilise keemiaga ja meditsiinilise ning farmatseutilise keemiaga seotud terminoloogia ja laboriprotseduurid ja -meetodid on valdkonnas üldtuntud ja üldkasutatavad. Keemilistes sünteesides, keemilistes analüüsides, ravimite

valmistamisel, formuleerimisel ning manustamisel ja patsientide ravis kasutatakse standardtehnikaid.

Leiutise paremaks mõistmiseks määratletakse esmalt teatud terminid.

Termin „polüpeptiid“ tähistab mistahes polümeerset aminohappeahelat. Termineid
5 „peptiid“ ja „valk“ kasutatakse võrdväärsetena terminiga polüpeptiid ning need osutavad ka polümeersele aminohappeahelale. Termin „polüpeptiid“ hõlmab natiivseid või kunstlikke valke, valkude fragmente ja valgujärjestuse polüpeptiidseid analooge. Polüpeptiid võib olla monomeerne või polümeerne. Termin „polüpeptiid“ hõlmab nende fragmente ja variante (sealhulgas variantide fragmente), kui see ei ole kontekstiga
10 vastuolus. Antigeense polüpeptiidi puhul sisaldab polüpeptiidi fragment valikuliselt vähemalt üht järjestikust või mittelineaarset polüpeptiidi epitoopi. Nimetatud vähemalt ühe epitoobifragmendi täpsed piirid võib määrata valdkonnas tavapärasel viisil. Fragment sisaldab vähemalt umbes 5 järjestikust aminohapet, näiteks vähemalt umbes
15 10 järjestikust aminohapet, vähemalt umbes 15 järjestikust aminohapet või vähemalt umbes 20 järjestikust aminohapet. Polüpeptiidi variant on siin kirjeldatud kohane.

„Isoleeritud molekul“ või „isoleeritud polüpeptiid“ on valk või polüpeptiid, mis oma päritolu või tuletusallika poolest pole seotud komponentidega, mis selle loomulikus seisundis sellega koos esinevad, on suurel määral vabad teistest sama liiki valkudest, ekspresseritakse mõne muu liigi rakkudes või ei esine looduses. Seega „isoleeritakse“
20 keemiliselt sünteesitud või algsest rakust erinevas rakusüsteemis sünteesitud polüpeptiid sellega looduslikult seotud komponentidest. Valgu võib ka olulisel määral vabastada looduslikult seotud komponentidest isoleerimise teel valdkonnas üldtuntud eraldusmeetoditel.

Termin „puhastamine“ tähendab keemiliste ainete, nagu polüpeptiidide muutmist
25 sisuliselt vabaks looduslikult seotud komponentidest isoleerimisega, nt valdkonnas üldtuntud valgupuhastustehnikatega.

Termin „inimese IL-1“ (siin lühendatud hIL-1 (h ingl *human*) või IL-1) hõlmab pleiotroopset tsütokiini, mis osaleb mitmetes immuunvastuses, põletikuprotsessides ja

vereloomes. Näiteks hõlmab IL-1 aktiveeritud makrofaagides toodetud inimese tsütokiini; see stimuleerib tümotsüütide proliferatsiooni, indutseerides IL-2 vabanemist, B-rakkude küpsemist ja proliferatsiooni ning fibroblastide kasvufaktori aktiivsust. Termin inimese IL-1 hõlmab siin rekombinantset inimese IL-1 (rh IL-1), mida võib valmistada standardsete rekombinantse ekspressioonimeetoditega.

Termin „inimese IL-1” (siin lühendatud hIL-1 (h ingl *human*) või IL-1) hõlmab pleiotroopset tsütokiini, mis osaleb mitmetes immuunvastuses, põletikuprotsessides ja vereloomes. Termin inimese IL-1 hõlmab siin rekombinantset inimese IL-1 (rh IL-1), mida võib valmistada standardsete rekombinantse ekspressioonimeetoditega.

10 Inimese IL-1 ja IL-1 aminohappejärjestused esitatakse tabelis 1.

Tabel 1. Inimese IL-1 ja inimese IL-1 järjestus

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
		123456789012345678901234567890
Inimese küps IL-1	SEQ ID NO: 1	SAPFSEFLSNVKYNFMRIIKYETILNDALNQ SIIIRANDQYLTAALHNLDEAVKFDMGAYK SSKDDAKITVILRISKTQLYVTAQDEDQPV LLKEMPELIPKTIITGSEINLLEFWETHGTEKN YFTSVAHPNLFIAATKQDYWVCLACGPPSIT DFQILENOA
Inimese küps IL-1	SEQ ID NO: 2	APVRSINOTLRDSQQKSLVMSGPYELKALH LQGQDMEQQVVFSSMSFVQGEESNDKIPVAL GLKEKNLYLSCVLKDDKPTLQLESVDPKNY PKKKMEKRFVFNKIEINNKLEFESAQFPNW YISTSQAKNMPYELGGTKGGQDIIDFIMQF VSS

Termin „bioloogiline aktiivsus” tähistab IL-1 tsütokiinide, nt IL-1 ja/või IL-1 kõiki sisemisi bioloogilisi omadusi. IL-1 ja IL-1 bioloogiliste omaduste hulka kuulub muu hulgas seondumine IL-1 retseptoriga.

Väljendid „spetsiifiline seondumine“ või „spetsiifiliselt seonduv“ tähendavad antikeha, valgu või peptiidi ja mõne teise keemilise aine vahelise interaktsiooni kontekstis, et interaktsioon sõltub konkreetse struktuuri esinemisest (nt antigeense determinandi või epitoobi) keemilistel ainetel. Näiteks antikeha tunneb ära ja seonduv pigem spetsiifilise

valgustruktuuriga kui valkudega üldiselt. Kui antikeha on spetsiifiline epitoobi „A“ suhtes, siis epitoopi A sisaldava molekuli olemasolu reaktsioonis, mis sisaldab märgistatud „A“-d ja antikeha, vähendab antikehaga seotud märgistatud A kogust.

- Termin „antikeha“ tähistab laialt mistahes immunoglobuliini (Ig) molekuli, mis koosneb neljast polüpeptiidahelast, kahest raskest (H, ingl *heavy*) ahelast ja kahest kergest (L, ingl *light*) ahelast, või selle mistahes funktsionaalset fragmenti, mutanti, varianti või derivaati, millel on säilinud Ig-molekuli essentsiaalsed epitoobi sidumise omadused. Need antikeha mutandi, variandi või derivaadi vormid on valdkonnas üldtuntud. Nende mittepiiravaid teostusi kirjeldatakse allpool.
- 10 Täispikas antikehas koosneb kumbki raske ahel raske ahela varieeruvast piirkonnast (siin lühendatud HCVR (ingl *heavy chain variable region*) või VH) ja raske ahela konstantsest piirkonnast. Raske ahela konstantne piirkond sisaldab kolme domeeni: CH1, CH2 ja CH3. Iga kerge ahel sisaldab kerge ahela varieeruvat piirkonda (lühendatult LCVR (ingl *light chain variable region*) või VL) ja kerge ahela konstantset piirkonda. Kerge ahela konstantne piirkond sisaldab üht domeeni CL. VH- ja VL- piirkondi saab omakorda jaotada hüpervarieeruvateks piirkondadeks, mida nimetatakse komplementaarsust määravateks piirkondadeks (CDR, ingl *complementarity determining regions*), mis vahelduvad rohkem konserveerunud piirkondadega, mida nimetatakse raamistikupiirkondadeks (FR, ingl *framework regions*). Iga VH ja VL
- 15 koosneb kolmest CDR-ist ja neljast FR-ist, mis paiknevad aminotermiinaalsest otsast karboksütermiinaalse otsani järjestustes: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Immunoglobuliini molekulid võivad olla mis tahes tüübist (näiteks IgG, IgE, IgM, IgD, IgA ja IgY), klassist (näiteks IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 ja IgA2) või alamklassist.
- 25 Terminit „Fc-piirkond“ kasutatakse immunoglobuliini raske ahela C-termiinaalse piirkonna, mille võib tekitada intaktset antikeha papaiiniga lõigates, määratlemiseks. Fc-piirkond võib olla natiivse järjestusega Fc-piirkond või Fc-piirkonna variant. Immunoglobuliini Fc-piirkond sisaldab tavaliselt kaht konstantset domeeni, üht CH2-domeeni ja üht CH3-domeeni ning valikuliselt sisaldab üht CH4-domeeni. Antikeha efektorfunktsiooni muutmiseks on valdkonnas teada Fc osa aminohappejääkide

asendused (Winter *et al.*, USA patendid nr 5 648 260 ja nr 5 624 821). Antikeha Fc osa vahendab mitmeid olulisi efektorfunktsioone, näiteks tsütokiinide induktsioon, antikeha-sõltuv rakuline tsütotoksilisus (ADCC, ingl *antikeha-dependent cellular cytotoxicity*), fagotsütoos, komplemendist sõltuv tsütotoksilisus (CDC, ingl *complement dependent cytotoxicity*) ning antikeha ja antigeen-antikeha komplekside poolväärtusaja/kliirensi kiirus. Mõnel juhul on need efektorfunktsioonid raviantikehas soovitatavad, kuid teistel juhtudel võivad olla ebavajalikud või isegi kahjulikud, olenevalt ravieesmärgist. Konkreetsed inimese IgG isotüübid, eelkõige IgG1 ja IgG3, vahendavad ADCCd ning CDCd vastavalt Fc Rs-iga ja komplemendi C1q-ga seondumisega.

10 Neonataalsed Fd-retseptorid (FcRn) on hädavajalikud antikehade ringlemispoolväärtusaega määravad koostisosad. Veel ühes teostuses asendatakse vähemalt üks aminohappejääk antikeha konstantses piirkonnas, näiteks antikeha Fc-piirkonnas, nõnda, et antikeha efektorfunktsioonid muutuvad. Immunoglobuliini kahe identse raske ahela dimeriseerumist vahendab CH3 domeenide dimeriseerumine ja see

15 stabiliseeritakse liigendpiirkonnas olevate disulfiidsildadega (Huber *et al.*, *Nature*, 264: 415-420 (1976); Thies *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 293: 67-79 (1999)). Liigendpiirkonnas paiknevate tsüsteiinijääkide mutatsioon, mis mõeldud kahe raske ahela vaheliste disulfiidsidemete tekkimise ärahoidmiseks, muudab CH3-domeenide dimeriseerumise ebastabiilseks. CH3 dimeriseerumise eest vastutavad jäägid on identifitseeritud

20 (Dall'Acqua *et al.*, *Biochemistry*, 37: 9266-9273 (1998)). Seega on võimalik valmistada monovalentne pool-Ig. Huvitaval kombel on neid monovalentseid pool-Ig molekule leitud looduses nii IgG- kui ka IgA-alamklassis (Seligmann *et al.*, *Ann. Immunol.*, 129 C: 855-870 (1978); Biewenga *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 51: 395-400 (1983)). FcRn : Ig Fc-piirkonna stõhhiomeetria on määratletud suhtena 2 : 1 (West *et al.*, *Biochemistry*,

25 39: 9698-9708 (2000)) ja pool-Fcd piisav FcRni seondumiseks (Kim *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 24: 542-548 (1994)). CH3-domeeni dimeriseerumist takistavatel mutatsioonidel ei pruugi olla suuremat kahjulikku toimet FcRniga seondumisele, kuna CH3 dimeriseerumiseks olulised aminohappejäägid paiknevad CH3 beeta-lehe struktuuri sisemisel pinnal, samas kui FcRniga seondumise eest vastutav piirkond

30 paikneb CH2-CH3-domeenide välisel pinnal. Sellegipoolest võib poolikul Ig-molekulil olla teatud eelis kudedest läbitungimisel tänu selle väiksemale suurusele võrreldes

tavalise antikehaga. Ühes teostuses asendatakse leiutisekohase seonduva valgukonstantses piirkonnas, näiteks Fc-piirkonnas, vähemalt üks aminohappejääk nõnda, et raskete ahelate dimeriseerumine on häiritud, mille tulemusel moodustuvad poolikud DVD-Ig-molekulid. IgG põletikuvastane aktiivsus on täielikult sõltuv IgG Fc-fragmendi N-seotud glükaani sialüülimisest. Täpsed glükaaniga seotud tingimused põletikuvastaseks aktiivsuseks on kindlaks määratud, nõnda, et on võimalik luua sobiv IgG1 Fc-fragment, mis moodustub täielikult rekombinantne sialüülitud tugevalt võimendatud potentsiaaliga IgG1 Fc (Anthony *et al.*, *Science*, 320: 373-376 (2008)).

Termin „antikeha antigeeniga seonduv osa” tähistab siin antikeha üht või mitut fragmenti, millel on omadus antigeeniga (nt hIL-1) spetsiifiliselt seonduda. On näidatud, et antikeha antigeeni siduvat funktsiooni võivad täita täispika antikeha fragmendid. Nimetatud antikehade teostused võivad olla bispetsiifilises, duaalspetsiifilises või polüspetsiifilises vormis, mis seonduvad spetsiifiliselt kahe või enama erineva antigeeniga (nt hIL-1 ja erinev antigeeni molekuli, näiteks hIL-1 ning hIL-1 ga). Siduvate fragmentide näidete, mida hõlmab väljend „antikeha antigeeniga seonduv osa”, hulka kuuluvad (i) Fab-fragment, mis on monovalentne fragment ja koosneb VL-, VH-, CL- ja CH1-domeenidest, (ii) F(ab')₂-fragment, mis on bivalentne fragment, mis koosneb kahest Fab-fragmendist, mida seob disulfiidsild liigendpiirkonnas, (iii) Fd-fragment, mis koosneb VH- ja CH1-domeenidest, (iv) Fv-fragment, mis koosneb antikeha ühe haru VL- ja VH-domeenidest, (v) dAb-fragment (Ward *et al.*, *Nature*, 341: 544-546 (1989); PCT publikatsioon nr WO 90/05144), mis sisaldab üht varieeruvat domeeni; ja (vi) isoleeritud komplementaarsust määrav piirkond (CDR). Kuigi erinevad geenid kodeerivad kaht Fv-fragmendi domeeni (VL ja VH), võib neid sünteetilise ühenduslüli abil omavahel ühendada rekombinantsete meetoditega, mis võimaldavad neid valmistada ühe valguahelana, milles VL- ja VH-piirkondadest saavad paarid, et moodustada monovalentsed molekulid (mida tuntakse üheaahelalise Fv-na (scFv), vaadake näiteks Bird *et al.*, *Science*, 242: 423-426 (1988) ja Huston *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 5879-5883 (1988)). Sellised ühe ahelaga antikehad hõlmatakse samuti väljendiga „antikeha antigeeniga seonduv osa”. Hõlmatud on ka muud üheaahelaliste antikehade vormid, näiteks diakehad. Diakehad on bivalentsed bispetsiifilised antikehad, mille VH- ja VL-domeene ekspresseeritakse ühel

polüpeptiidahelal, kuid linker on liiga lühike, et samal ahelal olevad kaks domeeni saaksid paarduda, mistõttu domeenid peavad paarduma teise ahela komplementaarsete paaridega ja moodustama kaks antigeeni seondumiskohta (vaadake näiteks Holliger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 6444-6448 (1993); Poljak, R.J., *Structure*, 2: 1121-1123 (1994)). Nimetatud antikehaga seonduvad osad on valdkonnas teada (Kontermann ja Dübel (toim), „Antibody Engineering“ (Springer-Verlag, New York, 2001), lk 790 (ISBN 3-540-41354-5)). Lisaks hõlmavad üheaahelised antikehad ka „linearseid antikehi”, mis sisaldavad Fv-segmentide (VH-CH1-VH-CH1) tandempaari, mis koos komplementaarsete kerge ahela polüpeptiididega moodustavad antigeeniga seonduva piirkondade paari (Zapata *et al.*, *Protein Eng.*, 8 (10): 1057-1062 (1995); ja USA patent nr 5 641 870)).

Immunoglobuliini konstantne (C, ingl *constant*) domeen tähistab raske (CH) või kerge (CL) ahela konstantset domeeni. Näriliste ja inimese IgG raske ahela ja kerge ahela konstantse domeeni aminohappejärjestused on valdkonnas teada.

Väljend „IL-1 ga seonduv valgukonstrukt” (või „seonduva valgu konstrukt”) tähistab polüpeptiidi, mis sisaldab üht või mitut leiutisekohast antigeeniga seonduvat linkeri või immunoglobuliini konstantse domeeniga ühendatud osa. „Polüpeptiidlinker” sisaldab kaht või enamat peptiidsidemetega seotud aminohappejääki ja seda kasutatakse ühe või enama antigeeniga seonduva osa ühendamiseks. Sellised polüpeptiidlinkerid on valdkonnas üldtuntud (vaadake nt Holliger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 6444-6448 (1993); Poljak, R.J., *Structure*, 2: 1121-1123 (1994)). Immunoglobuliini konstantne domeen tähistab raske või kerge ahela konstantset domeeni. Inimese IgG raske ahela ja kerge ahela konstantse domeeni aminohappejärjestused on valdkonnas teada ja esitatakse tabelis 2.

Tabel 2. Inimese IgG raske ahela konstantse domeeni ja kerge ahela konstantse domeeni järjestused

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
		123456789012345678901234567890

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Ig gamma-1 konstantne piirkond	SEQ ID NO: 3	ASTKGPSVTFLLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPPPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYGLSSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKEVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG ESVFLFPPKPKDKTLMISSRTEPEVTCVVVDV HEDPPEVKFNWYVDGVEVFNNAKTKPRREQYN STYRVVSVLTVLEQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPTEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFIYPSDIAVWESNGQP ENNYKTTPEVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRW QQGNVPSCSVMHRAAL-NFYTKSTLSISPGK
Ig gamma-1 konstantse piirkonna mutant	SEQ ID NO: 4	ASTKGPSVTFLLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPPPVTVSWNSCALTSQVHTFPAVLQSS GLYGLSSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKEVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDKTLMISSRTEPEVTCVVVDV HEDPEVKFNWYVDGVEVFNNAKTKPRREQYN STYRVVSVLTVLEQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPTEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFIYPSDIAVWESNGQP ENNYKTTPEVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRW QQGNVPSCSVMHEALENHYTQKGLSLSPGK
Ig kapa konstantne piirkond	SEQ ID NO: 5	TVAAPSVTIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSITYQLSSITLTSKADYEKHKIYACEVHI QLSSPVTKSFNRNCEC
Ig lambda konstantne piirkond	SEQ ID NO: 6	QFKAAPSVTIFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETITPSKQ SNKYAASSYLSTPFRQWKSFRSYSCQVTH RGSSTVEKTVAPTECS

Lisaks eelnevale võib IL-1 ga seonduv valk, nagu antikeha või selle antigeeni siduv osa, kuuluda suurema immuoadhesioonimolekuli koostisesse, mis moodustatakse antikeha või antikeha osa ja ühe või mitme valgu või peptiidi kovalentse või mittekovalentse sidumisega. Selliste immuoadhesioonimolekulide näited on streptavidiini tuuma piirkonna kasutamine tetrameersete scFv molekulide valmistamiseks (Kipriyanov *et al.*, *Human Antibod. Hybridomas*, 6: 93-101 (1995)) ning tsüsteiinijäägi, markerpeptiidi ja C-terminaalses otsas polühistidiini märgise kasutamine bivalentsete ning biotinüleeritud scFv molekulide moodustamiseks (Kipriyanov *et al.*, *Mol. Immunol.*, 31: 1047-1058 (1994)). Antikehade osad (näiteks Fab- ja F(ab)₂-fragmendid) võib valmistada tervetest antikehadest tavapärase meetodite abil, näiteks vastavalt tervete antikehade papaiini või pepsiini lõhustamisega.

Lisaks võib antikehi, nende antigeeni siduvaid osi ja immuoadhesioonimolekule saada tavaliste rekombinantsete DNA meetodite abil.

„Isoleeritud antikeha” tähistab siin antikeha, mis on põhimõtteliselt vaba teistest antikehadest, millel on teistsugused antigeensed omadused (nt spetsiifiliselt hIL1 -ga seonduv isoleeritud antikeha, mis on põhimõtteliselt vaba antikehadest, mille seondumisspetsiifika ei hõlma hIL-1). Isoleeritud antikeha, mis seob spetsiifiliselt hIL-1 , võib samas ristreageerida teiste antigeenidega, näiteks teisest liigist hIL-1 molekulidega. Peale selle võivad isoleeritud antikehad olla põhimõtteliselt vabad muust rakumaterjalist ja/või kemikaalidest.

10 Termin „monokloonne antikeha” või „mAb” viitab siin antikehale, mis on saadud põhimõtteliselt homogeensete antikehade populatsioonist, st populatsioonis sisalduvad individuaalsed antikehad on identsed, välja arvatud võimalike loomulikult tekkivate mutatsioonide poolt, mida võib esineda väikestes kogustes. Monokloonsed antikehad on ülimalt spetsiifilised, olles suunatud ühe antigeeni vastu. Lisaks, erinevalt
15 polükloonsetest antikehapreparaatidest, milles on tavaliselt erinevad antikehad suunatud erinevate determinantide (epitopide) vastu, on iga mAb suunatud antigeeni ühe determinandi vastu. Modifitseerija „monokloonne” puhul ei tuleks seda tõlgendada kui vajadust valmistada antikeha mõne konkreetse meetodiga.

Termin „inimese antikeha” hõlmab antikehasid, mille varieeruvad ja konstantsed
20 piirkonnad saadakse inimese immunoglobuliini idutee järjestusest. Leiutisekohased inimese antikehad võivad sisaldada aminohapete jääke, mis pole kodeeritud inimese geneetiliste immunoglobuliini järjestuste poolt (näiteks mutatsioonid, mis on tekkinud juhusliku või kohaspetsiifilise mutageneesi tõttu *in vitro* või elusas organismis toimuva muteerumise tõttu) näiteks CDRides ja eriti CDR3s. Siiski ei hõlma termin „inimese
25 antikeha” antikehi, mille korral on inimese raamistikupiirkonna järjestustele lisatud teiste imetajaliikide, nt hiire idutee päritoluga CDRi järjestusi.

Termin „rekombinantne inimese antikeha” hõlmab kõiki inimese antikehasid, mida valmistatakse, ekspresseeritakse, luuakse või isoleeritakse rekombinantsete meetoditega, näiteks peremeesrakku transfekteeritud rekombinantse

- ekspressioonivektori abil ekspresseeritud antikehad (täiendavalt kirjeldatakse allpool osas II C), rekombinantsest, kombinatoorsest inimese antikehade raamatukogust isoleeritud antikehad (Hoogenboom, H.R., *Trends Biotechnol.*, 15: 62-70 (1997); Azzazy ja Highsmith, *Clin. Biochem.*, 35: 425-445 (2002); Gavilondo ja Larrick, 5 *BioTechniques*, 29: 128-145 (2000); Hoogenboom ja Chames, *Immunol. Today*, 21: 371-378 (2000)), inimese immunoglobuliini geenide suhtes transgeensest loomast (nt hiirest) isoleeritud antikehad (vaadake nt Taylor *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 20: 6287-6295 (1992); Kellermann ja Green, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 13: 593-597 (2002); Little *et al.*, *Immunol. Today*, 21: 364-370 (2000)) või mistahes teisel inimese immunoglobuliini 10 geenijärjestuste teisteks DNA järjestusteks splaissimist hõlmaval viisil valmistatud, ekspresseeritud, loodud või isoleeritud antikehad. Sellistel inimese rekombinantsetel antikehadel on varieeruvad ja konstantsed piirkonnad, mis on tuletatud inimese geneetilisest immunoglobuliini järjestusest. Konkreetsetes teostustes võib selliste inimese rekombinantsete antikehade puhul siiski läbi viia *in vitro* mutageneesi (või kui 15 kasutatakse inimese Ig järjestuse suhtes looma transgeenset järjestust, siis *in vivo* somaatilise mutageneesi) ning seega on rekombinantsete antikehade VH- ja VL-piirkondade aminohappejärjestused sellised, et kuigi need on seotud inimese idutee VH- ning VL-järjestustega ja nendest deriveeritud, ei pruugi need looduslikult esineda inimese antikeha idutee repertuaaris *in vivo*.
- 20 Termin „kimäärne antikeha” tähistab antikehi, mis sisaldavad ühest liigist pärinevaid raske ja kerge ahela varieeruva piirkonna järjestusi ning teisest liigist pärinevaid konstantse piirkonna järjestusi, nagu antikehad, milles hiire raske ning kerge ahela piirkondadega on ühendatud inimese konstantsed piirkonnad.
- 25 Termin „CDR-siiratud antikeha” tähistab antikehi, mis sisaldavad ühest liigist pärinevaid raske ja kerge ahela varieeruvate piirkondade järjestusi, kuid milles üks või rohkem VH ja/või VLi CDR-piirkonna järjestust on asendatud teisest liigist pärinevate CDR järjestustega, näiteks närilise raske ja kerge ahela varieeruvate piirkondadega antikehad, milles on üks või rohkem närilise CDRi (nt CDR3) asendatud inimese CDR-järjestustega.

Termin „CDR” tähistab komplementaarsust määravat piirkonda antikeha varieeruvate järjestuste sees. Raske ahela ja kerge ahela igas varieeruvus piirkonnas on kolm CDRi, mida tähistatakse kui CDR1, CDR2 ja CDR3 igas varieeruvus piirkonnas. Termin „CDRi komplekt” tähistab siin kasutatuna kolme CDRi rühma, mis esinevad ühes

5 varieeruvus piirkonnas, mis võib seonduda antigeeniga. Nende CDRide täpseid piire määratletakse eri süsteemide kohaselt erinevalt. Kabati kirjeldatud süsteem (Kabat *et al.*, „Sequences of Proteins of Immunological Interest“ (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA (1987) ja (1991)) pakub lisaks ühemõttelisele jääkide nummerdamise süsteemile, mis on kohaldatav antikeha mistahes varieeruva piirkonna

10 puhul, ka nimetatud kolme CDRi määratlevaid täpseid piirjääke. Neid CDRi võib tähistada Kabati CDRidena. Chothia ja kolleegid (Chothia ja Lesk, *J. Mol. Biol.*, 196: 901-917 (1987); ja Chothia *et al.*, *Nature*, 342: 877-883 (1989)) avastasid, et kindlad alampopulatsioonid Kabati CDRide hulgas moodustavad peaaegu identsed peptiidse selgroo konformatsioonid vaatamata suurele mitmekesisusele aminohappejärjestuste

15 tasemel. Need alampopulatsioonid tähistati L1, L2 ja L3 või H1, H2 ja H3, kus „L” ning „H” tähistavad vastavalt kerge ahela ja raske ahela piirkondi. Neid piirkondi võib nimetada Chothia CDRideks, millel on Kabati CDRidega kattuvad piirid. Teisi Kabati CDRidega kattuvaid CDRi määratlevaid piire kirjeldavad Padlan *et al.* (*FASEB J.*, 9: 133-139 (1995)) ja MacCallum *et al.* (*J. Mol. Biol.*, 262 (5): 732-745 (1996)). Teised

20 CDRi piiride määratlused ei pruugi täpselt järgida eespool kirjeldatud süsteemi, kuid need kattuvad sellegipoolest Kabati CDRidega, olgugi, et neid võib lühendada või pikendada prognoosi või avastuste huvides, mille kohaselt konkreetset jäägid või jääkide rühmad ega isegi terved CDRid ei mõjuta märkimisväärselt antigeeni seondumist. Siin esitatud meetodites võib kasutada mistahes nimetatud süsteemi

25 kohaselt määratletud CDRi, kuigi näitlikes teostustes kasutatakse Kabati või Chothia määratlusega CDRi.

Termineid „Kabati numeratsioon”, „Kabati määratlused” ja „Kabati märgistus” kasutatakse siin võrdväärsena. Need valdkonnas mõistetavad terminid osutavad teistest antikeha raske ja kerge ahela varieeruvate piirkondade või nende antigeeni

30 siduva osa aminohappejääkidest veel varieeruvamate (st hüpervarieeruvate) aminohappejääkide nummerdamissüsteemile (Kabat *et al.*, *Ann. NY Acad. Sci.*, 190:

- 382-391 (1971); ja Kabat *et al.*, „Sequences of Proteins of Immunological Interest”, viies trükk, USA Tervishoiu- ja Teenindusministeerium, NIH publikatsioon nr 91-3242 (1991)). Raske ahela varieeruva piirkonna puhul jääb CDR1 puhul hüpervarieeruv piirkond aminohapete positsioonide 31 kuni 35 vahele, CDR2 puhul aminohapete positsioonide 50 kuni 65 vahele ja CDR3 puhul aminohapete positsioonide 95 kuni 102 vahele. Kerge ahela varieeruva piirkonna puhul jääb CDR1 puhul hüpervarieeruv piirkond aminohapete positsioonide 24 kuni 34 vahele, CDR2 puhul aminohapete positsioonide 50 kuni 56 vahele ja CDR3 puhul aminohapete positsioonide 89 kuni 97 vahele.
- 5
- 10 Viimase kahekümne aasta jooksul on ulatuslike avalike raske ja kerge ahela piirkonna aminohappejärjestuste andmebaaside laienemine ning analüüs viinud arusaamisele varieeruvate piirkondade raamistikupiirkondade (FR) ning CDR-järjestuste vahelistest tavapärastest piiridest ning see võimaldab valdkonna asjatundjatel täpselt kindlaks määrata CDRid Kabati numeratsiooni, Chothia numeratsiooni või teiste süsteemide alusel. Vt nt Martin, „Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains”, 31. peatükk, teoses „Antibody Engineering”, (Kontermann ja Dübel, toim) (Springer-Verlag, Berliin, Saksamaa, 2001), eelkõige leheküljed 432-433. Kasulik meetod Kabati CDRide aminohappejärjestuste määramiseks raske (VH) ja kerge (VL) ahela varieeruvates piirkondades esitatakse allpool:
- 15
- 20 CDR-L1 aminohappelise järjestuse identifitseerimiseks:
- Algab umbes 24 aminohappejäägi kauguselt VL-piirkonna aminoterminaalset otsast;
- CDR-L1 järjestusele eelnev jääk on alati tsüsteiin (C);
- CDR-L1 järjestusele järgnev jääk on alati trüptofaani (W) jääk, tavaliselt Trp-Tyr-Gln (W-Y-Q), kuid ka Trp-Leu-Gln (W-L-Q), Trp-Phe-Gln (W-F-Q) ja Trp-Tyr-Leu (W-Y-L);
- 25
- Pikkus on tavaliselt 10 kuni 17 aminohappejääki.
- CDR-L2 aminohappelise järjestuse identifitseerimiseks:

Algab alati 16 jäägi kauguselt CDR-L1 lõpust;
 CDR-L2 järjestusele eelnevad jäägid on tavaliselt Ile-Tyr (I-Y), kuid ka Val-Tyr (V-Y), Ile-Lys (I-K) ja Ile-Phe (I-F);
 Pikkus on alati 7 aminohappejääki.

5 CDR-L3 aminohappelise järjestuse identifitseerimiseks:

Algab alati 33 jäägi kauguselt CDR-L2 lõpust;
 CDR-L3 järjestusele eelnev aminohappe jääk on alati tsüsteiin (C);
 CDR-L3 järjestusele järgnevad jäägid on alati Phe-Gly-X-Gly (F-G-X-G) (SEQ ID NO: 11), kus X on mistahes aminohape;

10 Pikkus on tavaliselt 7 kuni 11 aminohappejääki.

CDR-H1 aminohappelise järjestuse identifitseerimiseks:

Algab umbes 31 aminohappejäägi kauguselt VH-piirkonna aminotermiinaalsest otsast ja alati 9 jäägi kauguselt pärast tsüsteiini (C);

15 CDR-H1 järjestusele eelnevad jäägid on alati Cys-X-X-X-X-X-X-X (SEQ ID NO: 12), kus X on mistahes aminohape;

CDR-H1 järjestusele järgnev jääk on alati Trp (W), tavaliselt Trp-Val (W-V), kuid ka Trp-Ile (W-I) ja Trp-Ala (W-A);

Pikkus on tavaliselt 5 kuni 7 aminohappejääki.

CDR-H2 aminohappelise järjestuse identifitseerimiseks:

20 Algab alati 15 aminohappejäägi kauguselt CDR-H1 lõpust;

CDR-H2 järjestusele eelnevad jäägid on tavaliselt Leu-Glu-Trp-Ile-Gly (L-E-W-I-G) (SEQ ID NO: 23), kuid samuti teised variandid;

CDR-H2 järjestusele järgnevad jäägid on Lys/Arg-Leu/Ile/Val/Phe/Thr/Ala-Thr/Ser/Ile/Ala (K/R-L/I/V/F/T/A-T/S/I/A);

25 Pikkus on tavaliselt 16 kuni 19 aminohappejääki.

CDR-H3 aminohappelise järjestuse identifitseerimiseks:

Algab alati 33 aminohappejäägi kauguselt CDR-H2 lõpust ja alati 3 jäägi kauguselt pärast tsüsteini (C);

CDR-H3 järjestusele eelnevad jäägid on alati Cys-X-X (C-X-X), kus X on mistahes aminohape, tavaliselt Cys-Ala-Arg (C-A-R);

5 CDR-H3 järjestusele järgnevad jäägid on alati Trp-Gly-X-Gly (W-G-X-G) (SEQ ID NO: 24), kus X on mistahes aminohape;

Pikkus on tavaliselt 3 kuni 25 aminohappejääki.

Siin kasutatuna tähistab termin „kanooniline“ CDRis või raamistikus olevat jääki, mis määratleb konkreetset kanoonilist CDRi struktuuri Chothia *et al.* (*J. Mol. Biol.*, 196: 10 901-917 (1987)); ja Chothia *et al.* (*J. Mol. Biol.*, 227: 799-817 (1992)) järgi. Chothia *et al.* kohaselt on paljude antikehade CDRide olulistel osadel peaaegu identsed peptiidised tüviahela konformatsioonid, vaatamata suurele mitmekesisusele aminohappelise järjestuse tasemele. Iga kanooniline struktuur määratleb algtasemel peptiidse tüviahela torsioonnurkade komplekti lingu moodustavate aminohappejääkide järjestikusele 15 segmendile.

„Afiinsusküps“ antikeha on antikeha, mille ühes või enamas CDRis on üks või enam muudatust, mille tulemusel paraneb antikeha afiinsus sihtmärkantigeeni suhtes võrreldes vanemantikehaga, millel muudatust (muudatusi) ei ole. Näitlikel afiinsusküpsedel antikehadel on sihtmärkantigeeni suhtes nanomolaarne või isegi 20 pikomolaarne afiinsus. Valdconnas on teada mitmed protseduurid kimäärsete antikehade tootmiseks. Näiteks kirjeldavad Marks *et al.* (*BioTechnology*, 10: 779-783 (1992)) afiinsusküpsendamist VH- ja VL-domeenide rekombinatsiooni teel. CDRi ja/või raamistikujääkide juhuslikku mutageneesi kirjeldavad Barbas *et al.* (*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 91: 3809-3813 (1994)); Schier *et al.* (*Gene*, 169: 147-155 (1995)); Yelton *et al.* (*J. Immunol.*, 155: 1994-2004 (1995)); Jackson *et al.* (*J. Immunol.*, 154 (7): 3310- 25 3319 (1995)); Hawkins *et al.* (*J. Mol. Biol.*, 226: 889-896 (1992)). Selektiivset mutatsiooni selektiivsetes mutageneesipositsioonides ja kontakt- või hüpermuteeruvates positsioonides aktiivsust võimendavate aminohappejääkidega kirjeldatakse USA patendis nr 6 914 128 B1.

Termin „mitmevalentne seonduv valk” tähistab kaht või enamat antigeeni sidumissaiti sisaldavat seonduvat valku. Mitmevalentne seonduv valk konstrueeritakse eelistatult kolme või enama antigeeni sidumissaidiga ja see on üldiselt looduslikult mitte esinev antikeha. Termin „polüspetsiifiline seonduv valk” tähistab seonduvat valku, mis võib

5 seonduda kahe või enama sarnase või mittesarnase sihtmärgiga. Leiutisekohased „duaalse varieeruva domeeniga” („DVD“) seonduvad valgud sisaldavad kaht või enamat antigeeni sidumissaiti ja on tetravalentsed või mitmevalentsed seonduvad valgud. DVDd võivad olla monospetsiifilised, st võivad seonduda ühe antigeeniga, või polüspetsiifilised, st võivad seonduda kahe või enama antigeeniga. Kaht raske ahela

10 DVD polüpeptiidi ja kaht kerge ahela DVD polüpeptiidi sisaldavat DVD seonduvat valku tähistakse kui „DVD-immunoglobuliin” või „DVD-Ig”. DVD-Ig kumbki osa sisaldab raske ahela DVD-polüpeptiidi ja kaht kerge ahela DVD-polüpeptiidi ning kaht või enamat antigeeni sidumissaiti. Iga sidumissait sisaldab raske ahela varieeruvat domeeni ja kerge ahela varieeruvat domeeni, kokku kuus antigeeniga seondumisel

15 osalevat CDRi ühe antigeeni sidumissaidi kohta.

DVD-Ig-molekulide disainimise, ekspresiooni ja omaduste kirjeldus on esitatud PCT publikatsioonis nr WO 2007/024715; USA patendis nr 7 612 181 ja Wu *et al.* artiklis (*Nature Biotechnol.*, 25: 1290-1297 (2007)). Nimetatud DVD-Ig molekulide eelistatud näide sisaldab rasket ahelat, mille struktuurvalem on $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, kus

20 VD1 on esimene raske ahela varieeruv domeen, VD2 on teine raske ahela varieeruv domeen, C on raske ahela konstantne domeen, X1 on linker tingimusel, et see ei ole CH1, X2 on Fc-piirkond ja n on 0 või 1, kuid eelistatult 1; ning kerget ahelat, mille struktuurvalem on $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, kus VD1 esimene kerge ahela varieeruv domeen, VD2 on teine kerge ahela varieeruv domeen, C on kerge ahela konstantne

25 domeen, X1 on linker tingimusel, et see ei ole CH1 ja X2 ei sisalda Fc-piirkonda ning n on 0 või 1, kuid eelistatult 1. Nimetatud DVD-Ig võib sisaldada kaht kirjeldatud rasket ahelat ja kaht kirjeldatud kerget ahelat, kusjuures kumbki ahel sisaldab varieeruvaid domeene, mis on ühendatud tandemina ilma vahepealse konstantse piirkonnata varieeruvate piirkondade vahel, kusjuures raske ahel ja kerge ahel seonduvad tandemina

30 funktsionaalsete antigeeni sidumissaitide moodustamiseks ning raskete ja kergete ahelate paar võib seonduda teise raskete ja kergete ahelate paariga, et moodustuks

tetrameerne seonduv valk nelja funktsionaalse antigeeni sidumissaidiga. Ühes teises näites võib DVD-Ig-molekul sisaldada raskeid ja kergeid ahelaid, millest igaüks sisaldab kolme varieeruvat domeeni (VD1, VD2, VD3), mis on ühendatud tandemina ilma vahepealse konstantse piirkonnata varieeruvate piirkondade vahel, kusjuures raskete ja kergete ahelate paar võib seonduda kolme antigeeni sidumissaidi moodustamiseks ning raskete ja kergete ahelate paar võib seonduda teise raskete ja kergete ahelate paariga, et moodustuks tetrameerne seonduv valk kuue antigeeni sidumissaidiga.

DVD-Ig seonduv valk võib siduda üht või enam IL-1 epitoopi. DVD-Ig seonduv valk võib siduda IL-1 epitoopi ja ka teise sihtmärkantigeeni epitoopi, mis ei ole IL-1 polüpeptiid.

Termin „bispetsiifiline antikeha” tähistab siin kasutatuna täispikki antikehi, mis valmistatakse kvadroomtehnoogiaga (vaadake Milstein ja Cuello, *Nature*, 305: 537-540 (1983)), kahe erineva monokloonse antikeha keemilise konjugeerimisega (vaadake Staerz *et al.*, *Nature*, 314: 628-631 (1985)) või *knob-into-hole* või sarnaste lähenemisviisidega, milles sisestatakse mutatsioonid Fc-piirkonda (vaadake Holliger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90 (14): 6444-6448 (1993)), mille tulemusel saadakse palju erinevaid immunoglobuliini liike, millest ainult üks on funktsionaalne bispetsiifiline antikeha. Molekulaarse funktsiooni alusel seondub bispetsiifiline antikeha ühe antigeeniga (või epitoobiga) ühega selle kahest õlast (ühe HC/LC paariga) ning seondub erineva antigeeniga (või epitoobiga) teise õla (erineva HC/LC paariga) vahendusel. Selle määratluse kohaselt on bispetsiifilisel antikehal kaks erinevat antigeeni siduvat õlga (nii spetsiifilisuse kui ka CDR järjestuste poolest) ja on monovalentne iga antigeeni suhtes, mida see seob.

Termin „duaalspetsiifiline antikeha” tähistab siin kasutatuna täispikki antikehi, mis võivad seonduda kahe erineva antigeeniga (või epitoobiga) kummagi seonduva õlga kahest (HC/LC paariga) (vaadake PCT publikatsioon nr WO 02/02773). Selle kohaselt on duaalspetsiifilisel seonduval valgul kaks identset antigeeniga seonduvat õlga, millel

on identne spetsiifilisus ja identsed CDR-järjestused ning see on bivalentne iga antigeeni suhtes, millega see seondub.

Seonduva valguga „funktsionaalne antigeeni sidumissait” on sait, mis võib seonduda sihtmärkantigeeniga. Antigeeni sidumissaidi antigeeni sidumisafiinsus ei ole
5 ilmtingimata sama tugev kui vanemantikehal, millest antigeeni sidumissait pärineb, kuid antigeeniga seondumise võime peab olema mõõdetav mistahes tuntud meetodiga, mida kasutatakse antikeha antigeeniga seondumise mõõtmiseks. Lisaks ei pea siin kirjeldatud mitmevalentse antikeha iga antigeeni sidumissaidi antigeeni sidumisafiinsus olema kvantitatiivselt sama.

- 10 Termin „tsütokiin” on üldtermin valkudele, mis vabastatakse ühest rakupopulatsioonist ja toimivad teises rakupopulatsioonis rakusiseste vahendajatena. Nimetatud tsütokiinide näidete hulka kuuluvad lümfokiinid, monokiinid ja traditsionaalsed polüpeptiidsed hormoonid. Tsütokiinide hulka kuuluvad kasvuhormoonid, näiteks inimese kasvuhormoon, N-metionüül inimese kasvuhormoon ja veise kasvuhormoon;
15 paratüreoidhormoon; türoksiin; insuliin; proinsuliin; relaksiin; prorelaksiin; glükovalgulised hormoonid, näiteks folliikuleid stimuleeriv hormoon (FSH), kilpnääret stimuleeriv hormoon (TSH, ingl *thyroid stimulating hormone*) ja luteiniseeriv hormoon (LH); maksarakude kasvufaktor; fibroblastide kasvufaktor; prolaktiin; platsenta laktogeen; tuumori nekroosi faktor, näiteks tuumori nekroosi faktor alfa (TNF-)
20 tuumori nekroosi faktor beeta (TNF-); Mülleri-inhibeeriv aine; hiire gonadotropiin-seotud peptiid; inhibiin; aktiviin; vaskulaarse endoteeli kasvufaktor; integriin; trombopoetiin (TPO); närvide kasvufaktorid, näiteks NGF-alfa (NGF- , ingl *nerve growth factor-alpha*); trombotsüütide kasvufaktor; platsenta kasvufaktor; transformeerivad kasvufaktorid (TGFs), näiteks TGF-alfa (TGF-) ja TGF-beeta (TGF-)
25); insuliinisarnane kasvufaktor-1 ja -11; erütropoetiin (EPO); osteoinduktiivsed faktorid; interferoonid, näiteks interferoon-alfa (IFN-), interferoon-beeta (IFN-) ja interferoon-gamma (IFN-); kolooniat stimuleerivad faktorid (CSFs, ingl *colony stimulating factors*), näiteks makrofaagide CSF (M-CSF); granulotsüütide ja makrofaagide CSF (GM-CSF) ning granulotsüütide CSF (G-CSF); interleukiinid
30 (ILid), näiteks IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12,

IL-13, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-33 ja teised polüpeptiidsed faktorid, sealhulgas LIF ja Kit ligandid (KL). Siin kasutatuna hõlmab termin tsütokiin looduslikku päritolu või rekombinantsest rakukultuurist pärit valke ja natiivse järjestusega tsütokiinide bioloogiliselt aktiivseid ekvivalente.

- 5 Siin kasutatuna tähistavad terminid „doonor” või „doonorantikeha” antikeha, millel on üks või enam CDRi. Näitlikus teostuses on doonorantikeha antikeha, millest raamistikupiirkonnad on saadud või tuletatud, erinevast liigist pärit antikeha. Humaniseeritud antikeha kontekstis tähistab termin „doonorantikeha” inimesest erinevalt liigilt saadud antikeha, millel on üks või enam CDRi.
- 10 Siin kasutatuna tähistab termin „raamistik” või „raamistikujärjestus” ülejäänud varieeruva piirkonna CDRideta järjestusi. Kuna CDR-järjestuse täpset definitsiooni võib määratleda erinevate süsteemide järgi, sõltub raamistikujärjestuse tähendus eri tõlgendustest. Kuus CDRi (kerge ahela CDR-L1, -L2 ja -L3 ning raske ahela CDR-H1, -H2 ja -H3) jagavad kerge ahela ja raske ahela raamistikupiirkonnad ka neljaks
- 15 alampiirkonnaks (FR1, FR2, FR3 ja FR4) kummalgi ahelal, kus CDR1 paikneb FR1 ja FR2 vahel, CDR2 FR2 ja FR3 vahel ning CDR3 FR3 ja FR4 vahel. Täpsustamata konkreetset alampiirkonda piirkonnana FR1, FR2, FR3 või FR4, esindab raamistikupiirkond teiste autorite kohaselt kombineeritud FRe ühes loodulikult esinevas immunoglobuliiniahela varieeruvus piirkonnas. Siin kasutatuna tähistab FR üht neljast
- 20 alampiirkonnast ja FRid tähendab kaht või enam neljast raamistikupiirkonda moodustavast alampiirkonnast.

- Siin kasutatuna tähistavad terminid „aktseptor” ja „aktseptorantikeha” antikeha, mis moodustab või kodeerib vähemalt 80%, eelistatult vähemalt 85%, vähemalt 90%, vähemalt 95%, vähemalt 98% või 100% ühe või enama raamistikupiirkonna
- 25 aminohappelisest järjestusest. Mõnedes teostustes tähistab termin „aktseptor” antikeha aminohappeid, mis moodustavad konstantse piirkonna, või nukleiinhappejärjestust, mis kodeerib konstantset piirkonda (konstantseid piirkondi). Veel mõnedes teostustes tähistab termin „aktseptor” antikeha aminohappeid, mis moodustavad ühe või enama raamistikupiirkonna ja konstantse piirkonna, või nukleiinhappejärjestust, mis kodeerib

üht või enamat raamistikupiirkondadest ja konstantset piirkonda (konstantseid piirkondi). Ühes konkreetsetes teostuses tähistab termin „aktseptor” inimese antikeha aminohappe- või nukleiinhappejärjestust, mis moodustab või kodeerib vähemalt 80%, eelistatult vähemalt 85%, vähemalt 90%, vähemalt 95%, vähemalt 98% või 100% ühe või enama raamistikupiirkonna aminohappelisest järjestusest. Selle teostuse kohaselt võib aktseptor sisaldada vähemalt 1, vähemalt 2, vähemalt 3, vähemalt 4, vähemalt 5 või vähemalt 10 aminohappejääki, mis ei esine inimese antikeha ühes või enamas konkreetsetes positsioonis. Aktseptori raamistikupiirkond ja/või aktseptori konstantne piirkond (konstantsed piirkonnad) võivad olla, nt tuletatud või saadud idutee antikeha geenist, küpsest antikeha geenist, funktsionaalsest antikehast (nt valdkonnas üldteada antikehadest, väljatöötamisel olevatest antikehadest või kaubanduslikult kättesaadavatest antikehadest).

Inimese raske ahela ja kerge ahela aktseptorjärjestused on valdkonnas teada. Ühes leiutisekohases teostuses valitakse inimese raske ahela ja kerge ahela aktseptorjärjestused V-andmebaasis (<http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>) või IMGT®-s (ingl *international ImMunoGeneTics information system*®), Rahvusvahelises Immunogeneetika Infosüsteemis® (<http://imgt.cines.fr/textes/IMGTrepertoire/LocusGenes/>), esitatud järjestuste nimekirjast. Ühes teises leiutisekohases teostuses valitakse inimese raske ahela ja kerge ahela aktseptorjärjestused tabelis 3 ja tabelis 4 kirjeldatud järjestuste hulgast.

Tabel 3. Raske ahela aktseptorjärjestused

SEQ ID NO:	Valgu piirkond	Järjestus
		123456789012345678901234567890
7	FR1	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFIFS
8	FR2	WVRQAPGKGLEWVA
9	FR3	RFTISRDNŞKNTLFLQMSLRPEEDCGVYFC AR
10	FR4	WGQGTPVTVSS
240	VH3-7 FR1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS
241	VH3-7 FR2	WVRQAPGKGLEWVA

SEQ ID NO:	Valgu piirkond	Järjestus
		123456789012345678901234567890
		123456789012345678901234567890
242	VH3-7 FR3	RFTISRDNKNSLYIQMNSLRAEDTAVYYC AR
243	JH4 FR4	WGQGTLVTVSS
244	VH3 KONSENSUS FR1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS
245	VH3 KONSENSUS FR2	WVRQAPGKGLEWVS
246	VH3 KONSENSUS FR3	RFTISRDNKNSLYIQMNSLRAEDTAVYYC AR
247	JH4 FR4	WGQGTLVTVSS
248	VH1-46 FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
249	VH1-46 FR2	WVRQAPGQGLEWMG
250	VH1-46 FR3	RVTMTRDTSTSTVYVVELSSTLRSEDVAVYYC AR
251	JH4 FR4	WGQGTLVTVSS
252	VH3-30 FR1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS
253	VH3-30 FR2	WVRQAPGKGLEWVA
254	VH3-30 FR3	RFTISRDNKNSLYIQMNSLRAEDTAVYYC AR
255	JH3 FR4	WGQGTMTVTVSS
256	VH3 KONSENSUS FR1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS
257	VH3 KONSENSUS FR2	WVRQAPGKGLEWVS
258	VH3 KONSENSUS FR3	RFTISRDNKNSLYIQMNSLRAEDTAVYYC AR
259	JH3 FR4	WGQGTMTVTVSS
260	VH2-70/JH6 FR1	EVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSL
261	VH2-70/JH6 FR2	WIRQPPGKALEWLA
262	VH2-70/JH6 FR3	RLTISKDTSKNQVVL TMTNMDPVDATYYC AR
263	VH2-70/JH6 FR4	WGQGTTVTVSS
264	VH2-26/JH6 FR1	EVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSL

SEQ ID NO:	Valgu piirkond	Järjestus
		123456789012345678901234567890
265	VH2-26/JH6 FR2	WIRQPPGKALEWLA
266	VH2-26/JH6 FR3	RLTTSKDTSKSQVVLTMTEVDPVDTATVYC AR
267	VH2-26/JH6 FR4	WGQGTTVTVSS
268	VH3-72/JH6 FR1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS
269	VH3-72/JH6 FR2	WVRQAPGKGLEWVG
270	VH3-72/JH6 FR3	RFTISRDDSKNSLYLQMNSLRKTEDTAVYYC AR
271	VH3-72/JH6 FR4	WGQGTTVTVSS
272	VH3-21/JH6 FR1	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS
273	VH3-21/JH6 FR2	WVRQAPGKGLEWVS
274	VH3-21/JH6 FR3	RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AR
275	VH3-21/JH6 FR4	WGQGTTVTVSS
276	VH1-69/JH6 FR1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS
		123456789012345678901234567890
277	VH1-69/JH6 FR2	WVRQAPGQGLEWMG
278	VH1-69/JH6 FR3	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC AR
279	VH1-69/JH6 FR4	WGQGTTVTVSS
280	VH1-18/JH6 FR1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
281	VH1-18/JH6 FR2	WVRQAPGQGLEWMG
282	VH1-18/JH6 FR3	RVTMTTDTSTSTAYMELRGIKSDDTAVYYC AR
283	VH1-18/JH6 FR4	WGQGTTVTVSS
284	IGHV4-59 FR1	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS
285	IGHV4-59 FR2	WIRQPPGKGLEWIG
286	IGHV4-59 FR3	RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC AR
287	IGHV4-59/JH FR4	WGQGTSLTVSS
288	IGHV3-66 FR1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGGSIS
289	IGHV3-66 FR2	WIRQAPGKGLEWIG
290	IGHV3-66 FR3	RVTISVDTSKNSFYLQMNSLRAEDTAVYYC AR
291	IGHV3-66/JH FR4	WGQGTSLTVSS

SEQ ID NO:	Valgu piirkond	Järjestus
		123456789012345678901234567890
292	IGHV4-59 FR1	EVQLQESGPGLVKPGETLSLTCTVSGGSIS
293	IGHV4-59 FR2	WIRQAPGKGGLEWIG
294	IGHV4-59 FR3	RVTISVDTSKNQFYIKLSSVRAEDTAVYYC AR
295	IGHV4-59/JH FR4	WGQGTLLTVSS
296	IGHV5-51 FR1	EVQLVQSGTEVKKPGESLKISCKVSGGSIS
297	IGHV5-51 FR2	WIRQMPGKGGLEWIG
298	IGHV5-51 FR3	QVTISVDTSFNTEFLQWSSLKASDTAMYYC AR
299	IGHV5-51/JH FR4	WGQGTMTVTVSS
300	IGHV2-70 FR1	EVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTVSGGSIS
301	IGHV2-70 FR2	WIRQPPGKGGLEWIG
302	IGHV2-70 FR3	RVTISVDTSKNQFVLTMTNMDPVDATYYC AR
303	IGHV2-70/JH FR4	WGQGTTVTVSS
304	IGHV3-15 FR1	EVQLLESGGGLVKSGGSLRLSCAASGFTFR
305	IGHV3-15 FR2	WVRQAPGKGGLEWVA
306	IGHV3-15 FR3	RFTISRDNSEKNT*YIQINSLRAEDTAVYYC AK
307	IGHV3-15/JH FR4	WGQGTMTVTVSS
308	IGHV3-43 FR1	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFG
309	IGHV3-43 FR2	WVRQAPGKGGLEWVA
310	IGHV3-43 FR3	RFTISRDNSEKNT*YIQINSLRAEDTAVYYC AK
311	IGHV3-43/JH FR4	WGQGTMTVTVSS
312	VH1-18/JH6 FR4	WGQGTTVTVSS
313	VH7-4.1/JH6 FR1	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT
314	VH7-4.1/JH6 FR2	WVRQAPGQGGLEWMG
		123456789012345678901234567890
315	VH7-4.1/JH6 FR3	RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYC AR
316	VH7-4.1/JH6 FR4	WGQGTTVTVSS

Tabel 4. Kerge ahela aktseptorjärjestused

SEQ ID NO:	Valgu piirkond	Järjestus
		123456789012345678901234567890
13	FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC
14	FR2	WYQQTPGKAPKLLIY
15	FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTTSSTQPEDFATY YC
16	FR4	FGQGTKLQIT
25	O2 FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC
317	O2 FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
318	O2 FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTTSSTQPEDFATY YC
319	JK2 FR4	FGQGTKLEIK
320	L2 FR1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC
321	L2 FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
322	L2 FR3	GIPARFSGSGSGTEFILTISLQSEDFAVY YC
323	JK2 FR4	FGQGTKLEIK
324	B3/JK4 FR1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC
325	B3/JK4 FR2	WYQQKPGQPPKLLIY
326	B3/JK4 FR3	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDEVAVY YC
327	B3/JK4 FR4	FGGGTKVEIKR
328	L2/JK4 FR1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC
329	L2/JK4 FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
330	L2/JK4 FR3	GIPARFSGSGSGTEFILTISLQSEDFAVY YC
331	L2/JK4 FR4	FGGGTKVEIKR
332	L15/JK4 FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC
333	L15/JK4 FR2	WYQQKPEKAPKSLIY
334	L15/JK4 FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTTSSTQPEDFATY YC
335	L15/JK4 FR4	FGGGTKVEIKR
336	L5/JK4 FR1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITIC
337	L5/JK4 FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
338	L5/JK4 FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTTSSTQPEDFATY YC
339	L5/JK4 FR4	FGGGTKVEIKR

SEQ ID NO:	Valgu piirkond	Järjestus
340	IGLV3-1 FR1	SYELTQPPSVSVSPGQTASITC
341	IGLV3-1 FR2	WYQQKPGQSPVLVIY
		123456789012345678901234567890
342	IGLV3-1 FR3	CTPFRFSGSNSGDTATLTTSCFQPMDEADY YC
343	IGLV3-1/JL FR4	FGYGTKVTVL
344	IGLV3-1 FR1	SYELTQPPSVSVSPGQTASITC
345	IGLV3-1 FR2	WYQQKPGQSPVLVIY
346	IGLV3-1 FR3	CTPFRFSGSNSGDTATLTTSCFQPMDEADY YC
347	IGLV3-1/JL FR4	GGGTKLTVLG
348	IGLV3-1 FR1	YELTQPPSVSVSPGQTASITC
349	IGLV3-1 FR2	WYQQKPGQSPVLVIY
350	IGLV3-1 FR3	CTPFRFSGSNSGDTATLTTSCFQPMDEADY YC
351	IGLV3-1/JL FR4	GGGTKLTVLG
352	IGLV3-1 FR1	LYVLTQPPSVSVSPGQTASITC
353	IGLV3-1 FR2	WYQQKPGQSPVLVIY
354	IGLV3-1 FR3	CTPFRFSGSNSGDTATLTTSCFQPMDEADY LC
355	IGLV3-1/JL FR4	FGGGTKVTVLG
356	IGKV6D-21 FR1	EYVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC
357	IGKV6D-21 FR2	WYQQKPDQSPKLVII
358	IGKV6D-21 FR3	GVPFRFSGSNSGDDATLTTNSTLEAFDAATY YC
359	IGKV6D-21/JK FR4	FGQGTKVEIKR
360	IGKV3D-15 FR1	EYVLTQSPATLSVSPGERATLSC
361	IGKV3D-15 FR2	WYQQKPGQSPRLVIY
362	IGKV3D-15 FR3	DIPARFSGSNSGDEATLTISSLQSEDFAVY YC
363	IGKV3D-15/JK FR4	FGQGTRLEIKR
364	IGKV4-1 FR1	DYVLTQSPDSLAVSLGERATINC
365	IGKV4-1 FR2	WYQQKPGQSPKLVII
366	IGKV4-1 FR3	GIPDRFSGSNSGDDATLTISSLQAEADVAVY YC
367	IGKV4-1/JK FR4	FGGGTKVEIKR

SEQ ID NO:	Valgu piirkond	Järjestus
368	IGLV3-1 FR1	LPVLTQPPSVSVSPGQTASITC
369	IGLV3-1 FR2	WYQQKPGQSPVLVIY
370	IGLV3-1 FR3	GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQTMDEADY LC
371	IGLV3-1/JL FR4	FGGGTKVTVL
372	IGLV3-1 FR1	SYELTQPPSVSVSPGQTASITC
373	IGLV3-1 FR2	WYQQKPGQSPVLVIY
374	IGLV3-1 FR3	GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQTMDEADY LC
375	IGLV3-1/JL FR4	FGGGTKLTVL
376	1-33/018/JK2 FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC
377	1-33/018/JK2 FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
378	1-33/018/JK2 FR3	GVPDRFSGSGSGTDFTFTISSIQPEDVATY YC
		123456789012345678901234567890
379	1-33/018/JK2 FR4	FGQGTKLEIKR
380	1-33/018/JK4 FR4	FGGGTKVEIKR

Termin „iduteegeenid” või „idutee antikeha geenid” tähendab siin kontekstis immunoglobuliini järjestust, mille on kodeerinud mittelümfoidsed rakud, mis pole läbi teinud küpsemisprotsessi, mille tulemusena tekib geenide ümberpaigutumine ja mutatsioon konkreetse immunoglobuliini ekspresseerimiseks. (Vaadake nt Shapiro *et al.*, *Crit. Rev. Immunol.*, 22 (3): 183-200 (2002); Marchalonis *et al.*, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 484: 13-30 (2001)). Üks mitmete leitud geenide teostustega väljapakutud eelis tuleneb avastusest, et idutee antikeha geenides on liigi indiviididel iseloomulikud asendamatute aminohappejärjestuste struktuurid, mis on konserveerunud suurema tõenäosusega kui küpsetes antikeha geenides, seega väiksema tõenäosusega äratuntavad võõrast kohast pärinevatena, selles liigis ravieesmärgil kasutamisel.

Siin kasutatuna, tähistab termin „võtmejäädid” varieeruva piirkonna konkreetseid jääke, millel on suurem mõju antikeha, eelkõige humaniseeritud antikeha seondumise spetsiifilisusele ja/või afiinsusele. Võtmejäädide hulka kuuluvad muu hulgas üks või enam järgmistest: CDRi kõrval olev jääk, potentsiaalne glükosüülimissait (võib olla nii

N- kui ka O-glükosüülimissait), harvaesinev jääk, antigeeniga interakteerumisvõimeline jääk, CDRiga interakteerumisvõimeline jääk, kanooniline jääk, raske ahela varieeruva piirkonna ja kerge ahela varieeruva piirkonna vaheline kontaktjääk, Vernier' tsoonis olev jääk ja jääk piirkonnas, mis kattub Chothia määratlusega varieeruva raske ahela CDR1 ja Kabati määratlusega esimese raske ahela raamistiku vahel.

Termin „humaniseeritud antikeha” tähistab antikehi, mis sisaldavad inimesest erinevast liigist pärinevaid (nt hiire) raske ja kerge ahela varieeruvate piirkondade järjestusi, kuid milles vähemalt osa VH- ja/või VL-järjestusest on muudetud rohkem „inimesesarnaseks”, st sarnasemaks inimese idutee varieeruvatele järjestustele. Üks humaniseeritud antikeha tüüp on CDR-siiratud antikeha, milles inimese CDR-järjestused on sisestatud mitteinimese VH- ja VL-järjestustesse, et asendada vastavaid mitteinimese CDR-järjestusi. Lisaks on humaniseeritud antikeha antikeha või selle variant, derivaat, analoog või fragment, mis seondub immunospetsiifiliselt huvipakkuva antigeeniga ning mis sisaldab põhimõtteliselt inimese antikehast pärineva aminohappejärjestusega raamistikupiirkonda (FR) ja põhimõtteliselt mitteinimese antikehast pärineva aminohappejärjestusega komplementaarsust määravat piirkonda (CDR). Siin kasutatuna tähistab termin „põhimõtteliselt” CDRi kontekstis CDRi, mille aminohappejärjestus on vähemalt 80%, vähemalt 85%, vähemalt 90%, vähemalt 95%, vähemalt 98% või vähemalt 99% ulatuses identne mitteinimese antikehast pärineva CDRi aminohappejärjestusega. Humaniseeritud antikeha sisaldab põhimõtteliselt kõiki vähemalt ühest ja tavaliselt kahest varieeruvast domeenist (Fab, Fab', F(ab')₂, FabC, Fv), milles kõik või põhimõtteliselt kõik CDR-piirkonnad vastavad mitteinimese immunoglobuliini (st doonorantikeha) omadele ning kõik või põhimõtteliselt kõik raamistikupiirkonnad on inimese immunoglobuliini konsensusjärjestuse omad. Ühes teostuses sisaldab humaniseeritud antikeha ka vähemalt osa immunoglobuliini konstantsest piirkonnast (Fc), tavaliselt inimese immunoglobuliini omast. Mõnedes teostustes sisaldab humaniseeritud antikeha nii kergelt ahelat kui ka vähemalt raske ahela varieeruvat domeeni. Antikeha võib sisaldada ka raske ahela CH1-, liigend-, CH2-, CH3- ja CH4-piirkondi. Mõnedes teostustes sisaldab humaniseeritud antikeha ainult humaniseeritud kergelt ahelat. Mõnedes teostustes sisaldab humaniseeritud antikeha

ainult humaniseeritud rasket ahelat. Konkreetsetes teostes sisaldab humaniseeritud antikeha ainult kerge ahela humaniseeritud varieeruvat domeeni ja/või humaniseeritud rasket ahelat.

Humaniseeritud antikeha võib valida mistahes immunoglobuliinide, sealhulgas IgM, 5 IgG, IgD, IgA ja IgE klassist, ning mistahes isotüübi, sealhulgas IgG1, IgG2, IgG3 ja IgG4 hulgast. Humaniseeritud antikeha võib sisaldada järjestusi rohkem kui ühest klassist või isotüübist ning soovitud efektorfunktsioonide optimeerimiseks võib konkreetse konstantse domeeni valida valdkonnas üldteada tehnikatega.

Humaniseeritud antikeha raamistiku- ja CDR-piirkonnad ei pruugi täpselt vastata 10 vanemjärjestustele, näiteks võivad doonorantikeha CDR või konsensusraamistik olla muteeritud vähemalt ühe aminohappejäägi asendamise, sisestamise ja/või deletsiooni teel nii, et CDRi või raamistiku jääk selles saidis ei pruugi vastata doonorantikehas või konsensusraamistikus olevale. Näitlikus teostuses ei ole nimetatud mutatsioonid siiski ulatuslikud. Tavaliselt vastab vähemalt 80%, eelistatult vähemalt 85%, veel 15 eelistatumalt vähemalt 90% ja kõige eelistatumalt vähemalt 95% humaniseeritud antikeha jääkidest vanem-FR- ja -CDR-järjestustele. Siin kasutatuna tähistab termin „konsensusraamistik” immunoglobuliini konsensusjärjestuse raamistikupiirkonnale. Siin kasutatuna tähistab termin „immunoglobuliini konsensusjärjestus” järjestust, mis moodustub suguluses olevate immunoglobuliinijärjestuste perekonnas kõige 20 sagedamini esinevatest aminohapetest (või nukleotiididest) (vaadake nt, Winnaker, „From Genes to Clones” (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Saksamaa, 1987)). Immunoglobuliinide perekonnas on iga konsensusjärjestuse positsioon hõivatud perekonna selles positsioonis kõige sagedamini esineva aminohappe poolt. Kui kaks aminohapet esinevad sama sagedusega, võib konsensusjärjestusse sisestada ükskõik 25 kumma.

DVD-Ig või mõne teise seonduva valgumolekuli konstrueerimise aspektist tähistatakse terminiga „linker” üht aminohapet või polüpeptiidi („linkerpolüpeptiidi”), mis sisaldab kaht või enam peptiidsidemetega ühendatud aminohappejääki ja mida kasutatakse ühe või enama antigeeniga seonduva osa ühendamiseks. Nimetatud linkerpolüpeptiidid on

- valdkonnas üldteada (vaadake nt Holliger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 6444-6448 (1993); Poljak, R.J., *Structure*, 2: 1121-1123 (1994)). Näitlike linkerite hulka kuuluvad muu hulgas GGGGSG (SEQ ID NO: 26), GGSGG (SEQ ID NO: 27), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 28), GGSGGGGSG (SEQ ID NO: 223),
- 5 GGSGGGGSGS (SEQ ID NO: 29), GGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 30), GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO: 31), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 32), ASTKGP (SEQ ID NO: 33), ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 34), TVAAP (SEQ ID NO: 35), RTVAAP (SEQ ID NO: 224), TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 36), RTVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 225), AKTTPKLEEGEFSEAR (SEQ ID NO: 37),
- 10 AKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO: 38), AKTTPKLG (SEQ ID NO: 39), SAKTTPKLG (SEQ ID NO: 40), SAKTTP (SEQ ID NO: 41), RADAAP (SEQ ID NO: 42), RADAAPTVS (SEQ ID NO: 43), RADAAAAGGPGS (SEQ ID NO: 44), RADAAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 45), SAKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO: 46), ADAAP (SEQ ID NO: 47),
- 15 ADAAPTVSIFPP (SEQ ID NO: 48), QPKAAP (SEQ ID NO: 49), QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID NO: 50), AKTTP (SEQ ID NO: 51), AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID NO: 52), AKTTAP (SEQ ID NO: 53), AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID NO: 54), GENKVEYAPALMALS (SEQ ID NO: 55), GPAKELTPLKEAKVS (SEQ ID NO: 56) ja GHEAAVMQVQYPAS (SEQ ID NO: 57).
- 20 Siin kasutatuna tähistab „Vernier” tsoon raamistikujääkide alamkogumit, mis võivad muuta CDRi struktuuri ja kohandada antigeeniga sobivust, mida kirjeldavad Foote ja Winter (*J. Mol. Biol.*, 224: 487-499 (1992), mis on viitena siia hõlmatud). Vernier’ tsooni jäägid moodustavad CDRide aluse kihi ja võivad mõjutada CDRide struktuuri ning antikeha afiinsust.
- 25 Siin kasutatuna tähistab termin „neutraliseerima” antigeeni (nt tsütokiin IL-1) bioloogilise aktiivsuse neutraliseerimist, kui seonduv valk seob spetsiifiliselt antigeeni. Eelistatult seonduv siin kirjeldatud neutraliseeriv seonduv valk hIL-1 , mille tulemusel inhibeeritakse hIL-1 bioloogiline aktiivsus. Eelistatult seob neutraliseeriv seonduv valk hIL-1 ja vähendab hIL-1 bioloogilist aktiivsust vähemalt umbes 20%, 40%,
- 30 60%, 80%, 85% või rohkem. hIL-1 bioloogilise aktiivsuse inhibeerimist

neutraliseeriva seonduva valguga saab hinnata ühe või enama valdkonnas üldteada hIL-1 bioloogilise aktiivsuse indikaatori mõõtmisega. Näiteks IL-1 -indutseeritud inimese IL-6 sekretsioon HS27 rakkudes.

Termin „aktiivsus” hõlmab aktiivsuseid, nagu antikeha, näiteks IL-1 antigeeniga seonduva hIL-1 -vastase antikeha seundumisspetsiifilisus/-afiinsus antigeeni suhtes ja/või antikeha neutraliseeriv võime, näiteks hIL-1 -vastase antikeha, mille seundumine hIL-1 ga inhibeerib hIL-1 bioloogilise aktiivsuse, näiteks IL-1 -indutseeritud inimese IL-6 sekretsiooni inhibitsioon HS27 rakkudes.

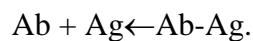
Termin „epitooop” hõlmab mistahes polüpeptiidi determinanti, mis võib immunoglobuliini või T-raku retseptoriga spetsiifiliselt seonduda. Konkreetsetes teostustes sisaldavad epitoobi determinandid keemiliselt aktiivseid molekulide pinnarühmi, näiteks aminohappeid, suhkru kõrvalahelaid, fosforüülrühmi või sulfonüülrühmi ja teatud teostustes võivad neil olla spetsiifilised kolmemõõtmelise struktuuri omadused ja/või spetsiifilise laengu omadused. Epitooop on antigeeni antikehaga seonduv piirkond. Konkreetsetes teostustes öeldakse, et antikeha seondub spetsiifiliselt teatud antigeeniga, kui see tunneb keerulises valkude ja/või makromolekulide segus eelistatult ära oma sihtantigeeni. Öeldakse, et antikehad „seonduvad sama epitoobiga”, kui antikehad ristkonkureerivad (üks ennetab teise seondumist või moduleerivat toimet). Lisaks on epitoopide struktuuralsed määratlused (kattuv, sarnane, identne) informatiivsed, kuid funktsionaalsed määratlused on sageli olulisemad, kuna need hõlmavad struktuuralseid (seundumine) ja funktsionaalseid (moduleerimine konkureerimine) parameetreid.

Termin „pinnaplasmonresonants” tähendab siin optilist nähtust, mis võimaldab reaalsajas analüüsida biospetsiifilisi interaktsioone valgukontsentratsioonide muutuste tuvastamise abil biosensori maatriksis, näiteks BIAcore™ süsteemiga (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Rootsi ja Piscataway, New Jersey, USA). Täiendavate kirjelduste kohta vaadake Jönsson *et al.*, *Ann. Biol. Clin.*, 51: 19-26 (1993); Jönsson *et al.*, *BioTechniques*, 11: 620-627 (1991); Johnsson *et al.*, *J. Mol. Recognit.*, 8: 125-131 (1995) ja Johnsson *et al.*, *Anal. Biochem.*, 198: 268-277 (1991).

Termin „ K_{on} ” (ka „Kon”, „kon”) tähistab siin kasutatuna valdkonnas üldiselt teadaolevale seonduva valgu (nt antikeha) ja antigeeni seandumisel assotsiatsioonikompleksi, nt antikeha/antigeeni kompleksi moodustamise kiiruskonstanti. „ K_{on} ”-i tähistatakse ka terminiga „seandumise kiiruskonstant“ või „ka”,
 5 nagu kasutatakse siin samas tähenduses. Nimetatud väärtus väljendab antikeha seandumiskiirust selle sihtmärkantigeeniga või antikeha ja antigeeni vahelise kompleksi moodustumise kiirust allpool esitatava võrrandi kohaselt:



Termin „ K_{off} ” (ka „Koff”, „koff”) tähistab siin kasutatuna ja valdkonnas üldiselt
 10 teadaolevale seonduva valgu (nt antikeha) assotsiatsioonikompleksist (nt antikeha/antigeeni kompleksist) dissotsieerumisel eraldumise kiiruskonstanti või „dissotsiatsiooni kiiruskonstanti”. Nimetatud väärtus väljendab antikeha dissotsiatsioonikiirust selle sihtmärkantigeenist või Ab-Ag vahelise kompleksi vabaks antikehaks ja antigeeniks eraldumise kiirust teatud aja jooksul allpool esitatava võrrandi
 15 kohaselt:



Termin „ K_D ” (ka „ K_d ”) tähistab siin kasutatuna „tasakaalulist dissotsiatsioonikonstanti” ja osutab tasakaaluolekus tiitri mõõtmistel või dissotsiatsiooni kiiruskonstandi (Koff) jagamisel assotsiatsiooni kiiruskonstandiga (Kon) saadud väärtusele. Assotsiatsiooni
 20 kiiruskonstanti (Kon), dissotsiatsiooni kiiruskonstanti (Koff) ja tasakaalulist dissotsiatsioonikonstanti (K_D) kasutatakse antikeha seandumisafiinsuse väljendamiseks antigeeni suhtes. Meetodid assotsiatsiooni ja dissotsiatsiooni kiiruskonstandi määramiseks on valdkonnas üldteada. Fluorestsents-tehnikate kasutamine tagab suure tundlikkuse ja võimaluse uurida proove füsioloogilistes puhvrites tasakaaluolekus.
 25 Kasutada võib teisi eksperimentaalseid lähenemisviise ja instrumente, nagu BIAcore® (biomolekulaarsete interaktsioonide analüüs) analüüsi (nt instrumenti, mida pakub firma BIAcore International AB, GE Tervishoiuettevõtte, Uppsala, Rootsi). Lisaks võib kasutada KinExA® (ingl *Kinetic Exclusion Assay*) analüüsi, mida pakub firma Sapidyne Instruments (Boise, Idaho, USA).

Terminid „märgis” ja „tuvastatav märgis” tähistavad spetsiifilise seondumispartneri, nagu antikeha või analüüdi külge kinnitatud ainejääki, näiteks spetsiifilise seondumispaari liikmete, nagu antikeha ja analüüdi vahelise reaktsiooni tuvastatavaks muutmiseks. Nõnda märgistatud spetsiifilist seondumispartnerit, näiteks antikeha või

5 analüüti, tähistatakse „tuvastatavalt märgistatud”. Seega termin „märgistatud seonduv valk” tähistab siin kasutatuna seonduvat valku identifitseerida võimaldavat märgist sisaldavat valku. Ühes teostuses on märgis tuvastatav marker, mis võib tekitada visuaalselt või seadmete abil tuvastatava signaali, näiteks radiomärgisega aminohappe sisestamisel või märgistatud avidiini või streptavidiini (nt streptavidiini, mis sisaldab

10 fluorestsentsmärgist või millel on ensümaatilise aktiivsuse, mida saab tuvastada optiliste või kolorimeetriliste meetoditega) abil tuvastatavate biotinüüljääkide kinnitamisel polüpeptiidi külge. Polüpeptiidide märgiste näidete hulka kuuluvad muu hulgas järgmised: radioisotoobid või radionukliidid (nt ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho või ^{153}Sm), kromogeenid, fluorestsentsmärgised (nt FITC, rodamiin,

15 lantanoididega töödeldud fosfoorid), ensümaatilised märgised (nt mädarõika peroksüdaas, lutsiferaas, aluseline fosfataas), kemoluminestsentsmärgised, biotinüülühendid, sekundaarse reporteri poolt äratuntavad kindlaksmääratud polüpeptiidsed epitoobid (nt leutsiini tõmbluku paari järjestused, sekundaarsete antikehade seondumissaidid, metalli siduvad domeenid, epitoopide märgised) ja

20 magnetilised ained (nt gadoliiniumkelaadid). Tavapäraselt immunoanalüüsid kasutatavate märgiste illustreerivate näidete hulka kuuluvad aineosad, mis tekitavad valgust, nt akridiini sisaldavad ühendid, ja aineosad, mis tekitavad fluorestsentsi, nt fluorestseiin. Teisi märgiseid kirjeldatakse siin. Seega ei pruugi aineosa olla tuvastatavalt märgistatud, kuid võib muutuda tuvastatavaks reageerimisel mõne teise

25 aineosaga. Termin „tuvastatavalt märgistatud” kasutamisel hõlmatakse viimati mainitud tüüpi tuvastatav märgistamine.

Termin „IL-1 ga seonduva valgu konjugaat” tähistab siin kirjeldatud IL-1 ga seonduvat valku, mis on keemiliselt ühendatud teise keemilise aine osaga, näiteks ravim- või tsütotoksilise ainega. Termin „aine” tähistab siin kasutatuna keemilist

30 ühendit, keemiliste ühendite segu, bioloogilist makromolekuli või bioloogilistest materjalidest valmistatud ekstrakti. Ravim- või tsütotoksiliste ainete eelistatud näidete

hulka kuuluvad taksool, tsütokalasiin B, gramitsidiin D, etiidiumbromiid, emetiin, mitomütsiin, etoposiid, tenoposiid, vinkristiin, vinblastiin, kolhitsiin, doksorubitsiin, daunorubitsiin, dihüdoksüantratsiindioon, mitoksantroon, mitramütsiin, aktinomütsiin D, 1-dehüdrotestosteron, glükokortikoidid, prokaiin, tetrakaiin, lidokaiin, propranolool ja puromütsiin ning nende analoogid või homoloogid. Immunoanalüüside kontekstis võib IL-1 ga seonduva valgu konjugaat olla tuvastatavalt märgistatud antikeha, mida kasutatakse tuvastusantikehana.

Terminid „kristall” ja „kristalliline” tähistavad siin kasutatuna seonduvat valku (nt antikeha) või selle antigeeni siduvat osa, mis esineb kristalli kujul. Kristallid on üks aine tahke oleku vormidest, mis erineb teistest olekutest, nagu näiteks amorfne tahke olek või vedelkristalliline olek. Kristallid koosnevad regulaarsetest, korduvatest, kolmemõõtmelistest aatomi-, ionide, molekulide (nt valkude, nagu antikehad) või molekulikogumite (nt antigeen/antikeha kompleksid) ridadest. Need kolmemõõtmelised read on paigutatud spetsiifiliste matemaatiliste suhete alusel, mida valdkonnas hästi mõistetakse. Fundamentaalselt ühikut või ehituskivi, mis kristallis kordub, nimetatakse asümmeetriliseks ühikuks. Asümmeetrilise ühiku kordamine paigutuses, mis moodustab kirjeldatud täpse kristallograafilise sümmeetria, tekitab kristalli „ühikelemendi”. Ühikelemendi kordamisel regulaarse teisendusega kõigisse kolme mõõtmesse saadakse kristall. Vaadake Giegé *et al.*, 1. peatükk, „In Crystallization of Nucleic Acids and Proteins, a Practical Approach”, 2. trükk, (Ducruix ja Giegé, toim) (Oxford University Press, New York, USA, 1999) lk 1-16.

Termin „polünukleotiid” tähendab kahe või enama nukleotiidi, ribonukleotiidide või desoksüribonukleotiidide polümeerset vormi või ükskõik kumba tüüpi nukleotiidi modifitseeritud vormi. Termin hõlmab DNA ühe- ja kaheaahelalisi vorme.

Termin „isoleeritud polünukleotiid” tähistab polünukleotiidi (nt genoomse, cDNA või sünteetilise päritoluga või mõni nende kombinatsioon), mis oma päritolu poolest, see „isoleeritud polünukleotiid“ ei ole seondunud kogu polünukleotiidi või selle osaga, millega koos seda „isoleeritud polünukleotiidi” looduses leidub; on toimivalt ühendatud

polünukleotiidiga, mis looduses ei ole ühendatud või ei esine looduses osana pikemast järjestusest.

Termin „vektor” tähistab siin nukleiinhappe molekuli, mis võib transportida teist nukleiinhapet, millega ta on seotud. Üks vektoritüüp on „plasmiid”, mis tähistab
5 lineaarset või tsirkulaarset kaheaheelalist DNA-lingu, millesse on võimalik ligeerida täiendavaid DNA segmente. Veel üks vektoritüüp on viirusvektor, kusjuures viiruse genoomi võib ligeerida täiendavaid DNA segmente. Konkreetsed vektorid on peremeesrakku viiduna võimelised ise replitseeruma (nt bakteriaalse replikatsiooni alguspunktiga bakteriaalsed vektorid ja episomaalsed imetajavektorid). Teised vektorid
10 (nt mitte-episomaalsed imetajavektorid) saab integreerida peremeesraku genoomi peremeesrakku viimise järel ning seega replitseerida neid koos peremeesgenoomiga. Veelgi enam - konkreetsed vektorid on võimelised suunama nende geenide ekspressiooni, millega nad on operatiivselt seotud. Selliseid vektoreid tähistatakse siin kui „rekombinantseid ekspressioonivektoreid” (või lihtsalt „ekspressioonivektoreid”).
15 Üldiselt on rekombinantsete DNA tehnikatega kasutatavad ekspressioonivektorid plasmidi kujul. Leiutiskirjelduses võidakse kasutada termineid „plasmiid” ja „vektor” samatähenduslikena, kuna plasmiid on kõige levinum vektori vorm. Kuid leiutis hõlmab ka muid ekspressioonivektorite vorme, nagu näiteks viirusvektorid (nt replikatsioonipuudulikud retroviirused, adenoviirused ja adeno-seoselised viirused),
20 mille funktsioonid on ekvivalentsed.

„Toimivalt ühendatud” tähendab kõrvuti paiknemist, kus kirjeldatavad komponendid on omavahel suhtes, mis võimaldab nende soovitatavat funktsioneerimist. Kodeeriva järjestusega „toimivalt ühendatud” kontrolljärjestus on ligeeritud selliselt, et kontrolljärjestusele sobivates tingimustes on tulemus kodeeriva järjestuse ekspressioon.
25 „Toimivalt ühendatud” järjestused sisaldavad nii ekspressiooni kontrolljärjestusi, mis asetsevad järjestikku huvipakkuva geeniga, kui ka ekspressiooni kontrolljärjestusi, mis toimivad *in trans* või huvipakkuva geeni kontrolljärjestusest kaugemalt. Termin „ekspressiooni kontrolljärjestus” tähistab siin polünukleotiidseid järjestusi, mis on vajalikud, et mõjutada kodeeriva järjestuse, mille külge nad on ligeeritud, ekspressiooni
30 ja töötlemist. Ekspressiooni kontrolljärjestuste hulka kuuluvad sobivad transkriptsiooni

initsiatsiooni, terminatsiooni, promootori ja võimendaja järjestused; tõhusad RNA töötlemissignaalid, nagu splaissimis- ning polüadenülatsoonisignaalid; tsütoplasmaatilist mRNA-d stabiliseerivad järjestused; translatsioonitõhusust võimendavad järjestused (st Kozaki konsensusjärjestused); valkude stabiilsust suurendavad järjestused ja soovi korral valgusekretsiooni suurendavad järjestused. Nimetatud kontrolljärjestuste omadused erinevad olenevalt peremeesorganismist, prokarüootides hõlmavad need kontrolljärjestused tavaliselt promootorit, ribosoomi sidumissaiti ja transkriptsiooni terminaatorjärjestust, eukarüootides hõlmavad need kontrolljärjestused tavaliselt promootoreid ning transkriptsiooni terminaatorjärjestust.

10 Termin „kontrolljärjestused” on mõeldud hõlmama koostisosi, mille olemasolu on ekspressiooniks ja töötlemiseks hädavajalik, ning võib hõlmata ka täiendavaid koostisosi, mille olemasolu on kasulik, nagu näiteks liiderjärjestused ja liitumispartneri järjestused.

„Transformatsioon” tähistab siin määratletuna mistahes protsessi, mille abil eksogeenne DNA siseneb peremeesrakku. Transformatsioon võib toimuda looduslikel või kunstlikel tingimustel, mitmete valdkonnas üldteada meetoditega. Transformatsioon võib põhineda mistahes tuntud võõr-nukleiinhappejärjestuse prokarüootsesse või eukarüootsesse rakku sisestamise meetodil. Meetod valitakse transformeeritava peremeesraku alusel ja võib muu hulgas hõlmata viirusega nakatamist, elektroporatsiooni, lipofektsiooni ja osakestega pommitamist. Nimetatud „transformeeritud rakud” hõlmavad stabiilselt transformeeritud rakke, milles sisestatud DNA võib replitseeruda autonoomse replitseeruva plasmiidina või osana peremehe kromosoomist. Need hõlmavad ka rakke, mis ekspresseerivad sisestatud DNA-d või RNA-d ajutiselt, piiratud ajaperioodide jooksul.

25 Termin „rekombinantne peremeesrakk” (või lihtsalt „peremeesrakk”) tähendab rakku, millesse sisestatakse eksogeenne DNA. Ühes teostuses sisaldab peremeesrakk kaht või enam (nt mitut) antikeha kodeerivat nukleiinhapet, näiteks nagu USA patendis nr 7 262 028 kirjeldatud peremeesrakud. Tuleb mõista, et need terminid ei tähista mitte ainult konkreetset subjektrakku, kuid ka kõiki selle raku järglasi. Järgnevatel põlvkondades võib esineda teatavaid modifikatsioone kas mutatsiooni või

30

keskkonnamõjude tõttu, nii et järglased ei pruugi olla eellasrakkudega identsed, kuid on siin kontekstis siiski hõlmatud terminiga „peremeesrakk”. Ühes teostuses kuuluvad peremeesrakkude hulka prokarüootsed ja eukarüootsed rakud, mis valitakse mistahes eluslooduse riigist. Ühes teises teostuses hõlmavad eukarüootsed rakud protiste, seene, 5 taime- ja loomarakke. Veel ühes teostuses hõlmavad peremeesrakud muu hulgas prokarüootset *Escherichia coli* rakuliini; imetajarakuliine CHO, HEK 293, COS, NS0, SP2 ja PER.C6; putukarakuliini Sf9 ja seenerakku *Saccharomyces cerevisiae*.

Rekombinantse DNA, oligonukleotiidide sünteesiks ja koe kultiveerimiseks ning transformeerimiseks (nt elektroporatsiooniga, lipofektsiooniga) võib kasutada 10 standardtehnikaid. Ensümaatilised reaktsioonid ja puhastusmeetodid viiakse läbi tootjapoolsete juhiste järgi, valdkonnas tavapärasel viisil või siin kirjeldatud kujul. Eespool mainitud eksperimentaalsed tehnikad, mida pole spetsiifiliselt defineeritud, viiakse üldiselt läbi valdkonnas hästi teada tavapäraste meetodite ning mitmesuguse 15 üldise ja spetsiifilisema teaduskirjanduse kohaselt, mida on viidete ning kirjelduste kaudu leiutiskirjeldusse kaasatud. Vaadake nt Sambrook *et al.*, „Molecular Cloning: A Laboratory Manual”, 2. trükk. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA, 1989).

„Transgeenne organism” tähistab valdkonnas teadaolevalt organismi, millel on transgeeni sisaldavad rakud, kusjuures organismi (või selle organismi eellasesse) 20 sisestatud transgeen ekspresseerib selles organismis looduslikult mitte ekspresseeritavat polüpeptiidi. „Transgeen” on DNA konstrukt, mis on stabiilselt ja toimivalt integreeritud raku, millest transgeenne organism areneb, genoomi, suunates kodeeritava geenisaaduse ekspressiooni transgeense organismi ühes või enamas rakutüübis või koes.

25 Termineid „reguleerima” ja „moduleerima” kasutatakse samatähenduslikena ning siin kasutatuna tähistavad need huvipakkuva molekuli aktiivsuse (nt hIL-1 bioloogilise aktiivsuse) täielikku muutmist või osalist muutmist. Moduleerimine võib hõlmata huvipakkuva molekuli konkreetse aktiivsuse või funktsiooni ulatuse suurendamist või vähendamist. Molekuli näitlikud aktiivsused ja funktsioonid hõlmavad muu hulgas

sidumisomadusi, ensümaatilist aktiivsust, raku retseptori aktiveerimist ja signaaliülekannet.

Selle kohaselt tähistab termin „modulaator” siin kasutatuna huvipakkuva molekuli aktiivsust (nt hIL-1 bioloogilist aktiivsust) või funktsiooni täielikult või osaliselt muuta võivad ühendit. Näiteks võib modulaator põhjustada molekuli konkreetse aktiivsuse või funktsiooni suurendamist või vähendamist võrrelduna modulaatori puudumisel ilmneva aktiivsuse või funktsiooni ulatusega. Konkreetsetes teostustes on modulaator inhibiitor, mis vähendab molekuli vähemalt ühe aktiivsuse või funktsiooni ulatust. Näitlike inhibiitorite hulka kuuluvad muu hulgas valgud, peptiidid, antikehad, peptikehad, süsivesikud või väikesed orgaanilised molekulid. Peptikehasid kirjeldatakse nt PCT publikatsioonis nr WO 01/83525.

Termin „agonist” tähistab siin kasutatuna modulaatorit, mis huvipakkuva molekuliga kokkupuutesse viimisel põhjustab molekuli konkreetse aktiivsuse või funktsiooni suurendamist või vähendamist võrrelduna agonisti puudumisel ilmneva aktiivsuse või funktsiooni ulatusega. Konkreetsete huvipakkuvate agonistide hulka kuuluvad muu hulgas IL-1 polüpeptiidid, nukleiinhapped, süsivesikud või mistahes muu molekul, mis seondub hIL-1 ga.

Terminid „antagonist” ja „inhibiitor” tähistavad siin kasutatuna modulaatorit, mis huvipakkuva molekuliga kokkupuutesse viimisel põhjustab molekuli konkreetse aktiivsuse või funktsiooni vähendamist võrrelduna antagonistide puudumisel ilmneva aktiivsuse või funktsiooni ulatusega. Konkreetsete huvipakkuvate antagonistide hulka kuuluvad need, mis blokeerivad või moduleerivad inimese IL-1 bioloogilist või immunoloogilist aktiivsust. Inimese IL-1 antagonistide ja inhibiitorite hulka kuuluvad muu hulgas valgud, nukleiinhapped, süsivesikud või mistahes muud molekulid, mis seonduvad inimese IL-1 ga.

Siin kasutatuna tähistab termin „tõhus kogus” ravi kogusele, mis on piisav, et vähendada või parandada haiguse või selle ühe või mitme sümptomi raskust ja/või kestvust; haiguse süvenemise ennetamiseks; haiguse regressiooni põhjustamiseks; haigusega seotud ühe või mitme sümptomi taastekke, arengu, alguse või

progresseerumise ennetamiseks; haiguse tuvastamiseks või teise ravi (nt profülaktilise või terapeutilise aine) profülaktilis(t)e või terapeutilis(t)e toime(te) võimendamiseks või parandamiseks.

Termineid „patsient” ja „ravialune” võib siin kasutada samatähenduslikena, 5 tähistamaks looma, näiteks imetajat, sealhulgas primaati (näiteks inimest, pärdikut ja šimpansit), mitteprimaati (näiteks lehma, siga, kaamelit, laamat, hobust, kitse, jänest, lammast, hamstrit, merisiga, kassi, koera, rottit, hiirt, vaala), lindu (nt parti või hane) ja haid. Eelistatult on patsient või ravialune inimene, näiteks inimolend, kellel ravitakse või hinnatakse haigust, häiret või seisundit; haiguse, häire või seisundi tekkeriskiga 10 inimene; inimene, kellel on haigus, häire või seisund ja/või inimolend, kellel ravitakse haigust, häiret või seisundit.

Terminid „proov” kasutatakse siin selle kõige laiemas tähenduses. „Bioloogiline proov” hõlmab siin kasutatuna muu hulgas mistahes koguses materjali elusolendilt või eelnevalt elus olnud olendilt. Nimetatud elusolendite hulka kuuluvad muu hulgas 15 inimesed, mitteinimesest primaadid, hiired, rotid, pärdikud, koerad, jänessed ja teised loomad. Nimetatud materjalide hulka kuuluvad muu hulgas veri (nt koguveri), plasma, seerum, uriin, amnioni vedelik, sünoviaalne vedelik, endoteelirakud, leukotsüüdid, monotsüüdid, teised rakud, organid, koed, luuüdi, lümfisõlmed ja põrn.

„Koostisosa”, „koostisosad” ja „vähemalt üks koostisosa” tähistavad tavaliselt püüdvat 20 antikeha, tuvastamis- või konjugeeritud antikeha, kontrolli, kalibraatorit, kalibraatorite seeriat, tundlikkuspaneeli, mahutit, puhvrit, lahjendit, soola, ensüümi, ensüümi kofaktorit, tuvastusreaktiivi, eeltöötlusreaktiivi/-lahust, substraati (nt lahus), peatamislahust ja sarnaseid, mida saab lisada testitava proovi, näiteks patsiendi uriini, seerumi või plasma proovi analüüsikomplekti, siin kirjeldatud meetodite ja teiste 25 valdkonnas üldteada meetodite kohaselt. Seega võivad terminid „vähemalt üks koostisosa”, „koostisosa” ja „koostisosad” selle leiutiskirjelduse kontekstis hõlmata eespool mainitud polüpeptiidi või mõnda teist analüüti, näiteks kompositsioonis, mis sisaldab analüüti, nagu polüpeptiid, mis on valikuliselt immobiliseeritud tahkele toesele, näiteks analüüdivastase (nt polüpeptiidivastase) antikehaga seondumise abil.

Mõned koostisosad võivad olla lahuses või lüofiliseeritud, mida tuleb enne analüüsis kasutamist lahustada.

5 „Kontroll” tähistab kompositsiooni, milles teadaolevalt ei ole analüüti („negatiivne kontroll”) või mis sisaldab analüüti („positiivne kontroll”). Positiivne kontroll võib sisaldada teadaolevas kontsentratsioonis analüüti. Termineid „kontroll”, „positiivne kontroll” ja „kalibraator” võib siin kasutada samatähenduslikena teadaolevas kontsentratsioonis analüüti sisaldava kompositsiooni tähistamiseks. Terminit „positiivne kontroll” võib kasutada analüüsi tööomaduste seadistamiseks ja see on reaktiivide (nt analüütide) terviklikkust näitav indikaator.

10 Terminid „kindlaksmääratud piirväärtus” ja „kindlaksmääratud tase” tähistavad tavaliselt analüüsi piirväärtust, mida kasutatakse diagnostilise/ennustus-/ravitõhususe tulemuste hindamiseks, kui võrrelda analüüsi tulemusi kindlaksmääratud piirväärtuse/tasemega, kus kindlaksmääratud piirväärtus/tase on juba kokku viidud või seostatud erinevate kliiniliste parameetritega (nt haiguse raskusaste, progresseerumine/mitteprogresseerumine/paranemine jne). Samas kui leiutiskirjeldus
15 võib pakkuda näitlikke kindlaksmääratud tasemeid, on hästi teada, et piirväärtused võivad varieeruda olenevalt immunoanalüüsi olemusest (nt kasutatavatest antikehadest vms). Valdkonna asjatundjale on hästi teada, kuidas kohandada siin esitatud leiutiskirjeldust teistele immunoanalüüsidele, et saada immunoanalüüsi-spetsiifilised
20 piirväärtused nimetatud teistele selle leiutiskirjelduse kohastele immunoanalüüsidele. Samas kui täpne kindlaksmääratud piirväärtus/tase võib analüüside vahel erineda, peaksid siin kirjeldatud korrelatsioonid (kui neid esineb) olema üldiselt kohaldatavad.

„Eeltötlusreaktiiv”, nt lüüsimis-, sadestamis- ja/või lahustamisreaktiiv, mida kasutatakse siin kirjeldatud diagnostilises analüüsis, on reaktiiv, mis lüüsib mistahes
25 rakke ja/või lahustab mistahes analüüte, mis esinevad testitavas proovis. Eeltötlus ei ole vajalik kõigi proovide jaoks, nagu kirjeldatakse edasises. Lisaks muule võib analüüdi (nt huvipakkuva polüpeptiidi) lahustamine hõlmata analüüdi vabastamist mistahes proovis esinevate endogeensete seonduvate valkude küljest. Eeltötlusreaktiiv võib olla homogeenne (ei vaja eraldamisetappi) või heterogeenne (vajab

eraldamisetappi). Heterogeense eeltöötuse reaktiivi kasutamisel eemaldatakse mistahes sadestunud analüüdiga seonduvad valgud testitavast proovist enne analüüsi järgmise etapiga jätkamist.

5 „Kvaliteedikontrolli reaktiivid” hõlmavad siin kirjeldatavate immunoanalüüside ja komplektide kontekstis muu hulgas kalibraatoreid, kontrolle ja tundlikkuspaneele. „Kalibraatorit” või „standardit” kasutatakse tavaliselt (nt üht või enam, näiteks mitut) kalibreerimiskõverate (standardkõverate) koostamiseks analüüdi, näiteks antikeha või analüüdi kontsentratsiooni interpoleerimiseks. Teisel juhul võib kasutada üht kalibraatorit, mis on kindlaks määratud positiivse/negatiivse piirväärtuse lähedal.

10 Mitmeid kalibraatoreid (st rohkem kui üht kalibraatorit või erineval hulgal kalibraatoreid) võib kasutada koos „tundlikkuspaneeli” moodustamiseks.

„Risk” tähistab konkreetse sündmuse esinemise võimalikkust või tõenäosust praegu või mingil ajahetkel tulevikus. „Riskistatifikatsioon” tähistab teadaolevate kliiniliste riskifaktorite rida, mis võimaldab raviarstil klassifitseerida patsiendi konkreetse

15 haiguse, häire või seisundi väikese, keskmise, suure või suurima tekkeriskiga rühma.

„Spetsiifiline” ja „spetsiifilisus” tähistavad spetsiifilise seondumispaari liikmete (nt antigeeni (või selle fragmendi) ja antikeha (või selle antigeenselt reaktiivse fragmendi)) vahelise interaktsiooni kontekstis interaktsiooni selektiivset reaktiivsust. Väljend „seondub spetsiifiliselt” ja analoogsed väljendid tähistavad antikehade (või nende

20 antigeenselt reaktiivsete fragmentide) omadust seonduda spetsiifiliselt analüüdiga (või selle fragmendiga) ning mitte seonduda spetsiifiliselt teiste ühenditega.

„Spetsiifiline seondumispartner” on spetsiifilise seondumispaari liige. Spetsiifiline seondumispaar sisaldab kaht erinevat molekuli, mis seonduvad teineteisega spetsiifiliselt keemiliste või füüsikaliste vahendite abil. Seega võivad teised

25 spetsiifilised seondumispaarid lisaks tavapäraes immunoanalüüsides kasutatavale antigeeni ja antikeha spetsiifilisele seondumispaarile hõlmata biotiini ja avidiini (või streptavidiini), süsivesikuid ning lektiine, komplementaarseid nukleotiidide järjestusi, efektor- ja retseptormolekule, kofaktoreid ning ensüüme, ensüümide inhibiitoreid ja ensüüme jms. Spetsiifiliste seondumispaaride hulka võivad veel kuuluda liikmed, mis

on algsete spetsiifiliste seondumispaaride analoogid, näiteks analüüt-analoog. Immuunreaktiivsete spetsiifiliste seondumispaaride hulka kuuluvad antigeenid, antigeenide fragmendid ning antikehad, sealhulgas nii monokloonsed ja polükloonsed antikehad kui ka nende kompleksid, fragmendid ning variandid (sealhulgas fragmentide 5 variandid), mis on isoleeritud või rekombinantsetel valmistatud.

Siin kasutatuna tähistab „variant” polüpeptiidi, mis erineb nimetatud polüpeptiidist (nt IL-1 , BNP, NGAL või HIV polüpeptiid või polüpeptiidivastane antikeha) aminohappejärjestuse poolest aminohapete lisamise (nt insertsioon), deletsiooni või konservatiivse asenduse tõttu, kuid millel säilib nimetatud polüpeptiidi bioloogiline 10 aktiivsus (nt IL-1 variant võib konkureerida IL-1 -vastase antikehaga IL-1 ga seondumisel). Aminohappe konservatiivset asendust, st aminohappe asendamist erineva aminohappega, millel esinevad samad omadused (nt hüdrofiilsus ja laetud piirkondade määr ning jaotus), tuntakse valdkonnas tavaliselt väikest muutust kaasa toovana. Osaliselt võib neid väikeseid muutuseid identifitseerida tehnika tasemes 15 teadaolevate aminohapete hüdropaatiliste indeksite abil (vt nt Kyte *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 157: 105-132 (1982)). Aminohappe hüdropaatiline indeks põhineb selle hüdrofoobsuse ja laengu aspektidel. Tehnika tasemes on teada, et sarnaste hüdropaatiliste indeksitega aminohappeid võib asendada ja sellele vaatamata säilitada valgu funktsiooni. Ühe aspekti kohaselt asendatakse aminohapped, mille hüdropaatilised indeksid on ± 2 . 20 Aminohapete hüdrofiilsust võib samuti kasutada asenduste leidmiseks, mille puhul säilib valkudel bioloogiline funktsioon. Aminohapete hüdrofiilsuse arvestamine peptiidi kontekstis võimaldab arvutada peptiidi suurimat keskmist lokaalset hüdrofiilsust, kasulikku väärtust, mis avaldatu kohaselt korreleerub hästi antigeensuse ja immunogeensusega (vaadake nt USA patent nr 4 554 101). Sarnaste hüdrofiilsuse 25 väärtustega aminohapete asendamisega võib saada peptiidid, millel säilib bioloogiline aktiivsus, näiteks immunogeensus, nagu tehnika tasemes teada. Ühes aspektis tehakse asendused aminohapetega, mille hüdrofiilsuse väärtused on teineteise suhtes vahemikus ± 2 . Nii aminohapete hüdrofoobsuse indeks kui ka hüdrofiilsuse väärtus olenevad aminohappe konkreetsetest kõrvalahelatest. Selle tähelepaneku kohaselt teatakse, et 30 bioloogilise funktsiooniga seotud aminohapete asendused olenevad aminohapete suhtelisest sarnasusest ning eelkõige nende aminohapete kõrvalahelatest, nagu ilmneb

hüdfoobsusest, hüdrofiilsusest, laengust, suurusest ja teistest omadustest. Terminit „variant” võib kasutada ka diferentsiaalselt, näiteks proteolüüsi, fosforülatsiooni või mõne teise translatsioonijärgse modifikatsiooniga töödeldud polüpeptiidi või selle fragmendi, millel siiski säilib bioloogiline aktiivsus ja reaktiivsus antigeeni suhtes, nt
5 omadus seonduda IL-1 ga, kirjeldamiseks. Siin kasutatuna hõlmab termin „variant” variandi fragmente, kui see ei ole kontekstiga vastuolus.

I. Inimese IL-1 ga seonduvad antikehad

Üks leiutiskirjelduse aspekt puudutab näriliste isoleeritud monokloonseid antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi, mis seonduvad IL-1 ga suure afiinsusega, on väikese
10 eraldumiskiirusega ja suure neutraliseeriva võimega. Leiutiskirjelduse teine aspekt puudutab IL-1 ga seonduvaid kimäärseid antikehi. Leiutiskirjelduse kolmas aspekt puudutab CDR-siiratud antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi, mis seonduvad IL-1 ga. Leiutiskirjelduse neljas aspekt puudutab humaniseeritud antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi, mis seonduvad IL-1 ga. Leiutiskirjelduse viies aspekt
15 puudutab duaalset varieeruvate domeenidega immunoglobuliinseid (DVD-Ig™) molekule, mis seonduvad IL-1 ja veel ühe sihtmärgiga. Eelistatult on antikehad või nende osad isoleeritud antikehad. Eelistatult on leiutisekohased antikehad neutraliseerivad inimese IL-1 -vastased antikehad.

A. IL-1 -vastaste antikehade valmistamismeetod

20 Leiutiskirjeldusekohaseid IL-1 -vastaseid antikehi võib valmistada mistahes tehnikaga paljudest valdkonnas teadaolevatest.

1. IL-1 -vastaste antikehade valmistamine hübriidomitehnoloogiaga

Monokloonsete antikehade valmistamiseks on valdkonnas teada hulk tehnikaid, sealhulgas hübriidoomi, rekombinantsed ja faagidisplei meetodid ning nende
25 kombinatsioonid. Näiteks võib monokloonseid antikehi valmistada hübriidoomi tehnikatega, mis on valdkonnas tuntud ning mida kirjeldavad näiteks Harlow *et al.*, „Antibodies: A Laboratory Manual”, 2. trükk (Cold Spring Harbor Laboratory Press,

1988); Hammerling *et al.* (toim), „Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas”, raamatusarjas „Research Monographs in Immunology”, vol. 3 (J. L. Turk, peatoimetaja) (Elsevier, New York, USA, 1981), lk 563-587. Termin „monokloonne antikeha” ei ole siin piiratud hübridoomi tehnoloogia abil valmistatud antikehadega. Termin 5 „monokloonne antikeha” tähistab ühestainsast kloonist, sealhulgas mistahes eukariootsest, prokariootsest või faagi kloonist pärinevat antikeha, kuid mitte selle saamise meetodit.

Spetsiifiliste IL-1 -vastaste antikehade valmistamise ja sõelumise meetodid, milles kasutatakse hübridoomi tehnoloogiat, on rutiinsed ja tehnika tasemes hästi tuntud. Ühes 10 teostuses puudutab leiutiskirjeldus meetodeid monokloonsete antikehade tootmiseks ja ühtlasi ka antikehi, mis on valmistatud meetodil, mis hõlmab leiutiskirjeldusekohast antikeha sekreteerivate hübridoomi rakkude kultiveerimist, kusjuures hübridoom on eelistatult saadud leiutisekohase antigeeniga immuniseeritud hiirelt isoleeritud splenotsüütide liitmise teel müeloomi rakkudega ning liitmise tulemusel saadud 15 hübridoomide sõelumise teel leiutiskirjeldusekohast polüpeptiidi siduvate antikehade sekreteerimise suhtes. Lühidalt öeldes võib hiiri immuniseerida IL-1 antigeeniga. Näitlikus teostuses manustatakse IL-1 antigeeni abiainega, et stimuleerida immuunvastust. Nimetatud abiainete hulka kuuluvad Freundi täielik või mittetäielik adjuvant, RIBI (muramüüldipeptiidid) või ISCOM (immunostimuleerivad 20 kompleksid). Need abiained võivad polüpeptiidi kaitsta kiire hajumise eest selle kogumisel lokaalsesse deposiiti või võivad sisaldada aineid, mis stimuleerivad peremeesrakku sekreteerima faktoreid, mis on kemotaktilised makrofaagide või teiste immuunsüsteemi koostisosade suhtes. Eelistatult, kui polüpeptiidi manustatakse, siis hõlmab immuniseerimisgraafik polüpeptiidi kaht või enamast manustamist, mis 25 jagatakse mitme nädala ulatuses.

Pärast looma immuniseerimist IL-1 antigeeniga võib loomalt saada antikehi ja/või antikehi tootvaid rakke. Loomalt saadakse IL-1 -vastast antikeha sisaldav seerum vere võtmisel või looma surmamisel. Seerumit võib kasutada samal kujul, nagu see loomast saadi, immunoglobuliini fraktsiooni võib seerumist eraldada või IL-1 -vastased

antikehad võib seerumist välja puhastada. Sel moel saadud seerum või immunoglobuliinid on polükloonsed, seega heterogeensete omadustega.

Immuunvastuse tuvastamise, nt IL-1 antigeeni suhtes spetsiifiliste antikehade tuvastamise järel hiire seerumis, eemaldatakse hiire põrn ning splenotsüüdid isoleeritakse. Saadud splenotsüüdid liidetakse seejärel üldtuntud tehnikate abil mistahes sobivate müeloomi rakkudega, näiteks rakuliini SP20 rakkudega, mida saab soetada Ameerika Tüüpkultuuride Kolleksioonist (ATCC, ingl *American Type Culture Collection*) (ATCC, Manassas, Virginia, USA). Hübridoomid selekteeritakse ja kloonitakse piirlahjenduse teel. Seejärel analüüsitakse hübridoomi kloone tehnika tasemes tuntud meetodite abil rakkudes, mis sekreteerivad IL-1 ga seonduvaid antikehi. Hiirte immuniseerimisel positiivsete hübridoomi kloonidega on võimalik toota astsiidivedelikku, mis üldjuhul sisaldab suures kontsentratsioonis antikehi.

Ühes teises teostuses võib antikehi tootvaid immortaliseeritud hübridoomide valmistada immuniseeritud loomast. Pärast immuniseerimist loom hukatakse ja põrna B-rakud liidetakse immortaliseeritud müeloomirakkudega valdkonnas hästi teadaoleva kohaselt. Vaadake nt Harlow *et al.*, *supra*. Ühes näitlikus teostuses ei sekreteeri müeloomirakud immunoglobuliini polüpeptiide (mittesekreteeriv rakuliin). Pärast liitmist ja antibiootikumiga selekteerimist sõelutakse hübridoomide IL-1 või selle osa või IL-1 ekspresseeriva raku abil. Ühes näitlikus teostuses tehakse algne sõelumine ensüüm-seotud immunosorbentanalüüs (ELISA) või radioimmunoanalüüsiga (RIA), eelistatult ELISAgaga. ELISAgaga sõelumise näide esitatakse PCT publikatsioonis nr WO 00/37504.

IL-1 -vastaseid antikehi tootvad hübridoomid valitakse välja, kloonitakse ja sõelutakse täiendavalt soovitud omaduste, sealhulgas jõuline hübridoomi kasv, suur antikehade toomine ning soovitud antikeha omadused, suhtes, nagu kirjeldatud allpool. Hübridoomide võib kultiveerida ja paljundada süngeensetes loomades (loomades, kellel puudub immuunsüsteem, nt *nude*-hiirtes) *in vivo* või rakukultuuris *in vitro*. Hübridoomide selekteerimise, kloonimise ja paljundamise meetodid on valdkonna asjatundjale üldtuntud.

Ühes näitlikus teostuses on hübriidoomid eespool kirjeldatud hiire hübriidoomid. Ühes teises eelistatud teostuses valmistatakse hübriidome inimesest ja hiirest erinevates liikides, näiteks rottides, lammastes, sigades, kitsedes, veistes või hobustes. Veel ühes teostuses on hübriidoomid inimese hübriidoomid, mille puhul inimese mittesekretoorne müeloom on liidetud IL-1 -vastast antikeha ekspresseeriva inimese rakuga.

Konkreetseid epitoope ära tundvaid antikeha fragmente on võimalik valmistada tuntud tehnikate abil. Näiteks on leiutiskirjeldusekohaseid Fab ja F(ab')₂ fragmente võimalik toota immunoglobuliini molekulide proteolüütilise lõikamise teel, kasutades selleks ensüüme, nagu papaiin (Fab fragmentide saamiseks) või pepsiin (F(ab')₂ fragmentide saamiseks). F(ab')₂ fragmendid sisaldavad varieeruvat piirkonda, kerge ahela konstantset piirkonda ja raske ahela CH1 domeeni.

2. IL-1 -vastaste monokloonsete antikehade valmistamine SLAMiga

Ühes teises leiutiskirjelduse aspektis valmistatakse rekombinantseid antikehi ühest isoleeritud lümfotsüüdist protseduuriga, mida valdkonnas nimetatakse valitud lümfotsüüdi antikeha meetodiks (SLAM, ingl *selected lymphocyte antibody method*), nagu kirjeldavad USA patent nr 5 627 052; PCT publikatsioon nr WO 92/02551 ja Babcook *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 7843-7848 (1996). Selles meetodis sõelutakse üksikuid huvipakkuvaid antikehi sekreteerivaid rakke, nt osas 1 kirjeldatud mistahes immuniseeritud loomadelt saadud lümfotsüüte, kasutades selleks antigeenispetsiifilist hemolüütilise laigu analüüsi, milles IL-1 antigeen, IL-1 alaühik või selle fragment seotakse lamba erütrotsüütidega linkeri, näiteks biotiini abil ja seda kasutatakse üksikute, IL-1 suhtes spetsiifilisi antikehi sekreteerivate rakkude identifitseerimiseks. Järgnevas huvipakkuvaid antikehi sekreteerivate rakkude identifitseerimises eraldatakse rakkudest raske ja kerge ahela varieeruvate piirkondade (VH ja VL) cDNAd pöördtranskriptaasi PCRiga ning neid varieeruvaid piirkondi saab seejärel ekspresseerida sobivate immunoglobuliinide konstantsete piirkondade (nt inimese konstantsete piirkondade) kontekstis imetajate peremeesrakkudes, näiteks COS või CHO-rakkudes. *In vivo* välja valitud lümfotsüütidest saadud immunoglobuliini amplifitseeritud järjestustega transfekteeeritud peremeesrakkudega võib seejärel teha

täiendavaid analüüse ja *in vitro* selektsiooni, näiteks sõeludes transfekteeritud rakke IL-1 -vastaseid antikehi ekspresseerivate rakkude isoleerimiseks. Immunoglobuliini amplifitseeritud järjestusi saab edasi manipuleerida *in vitro*, näiteks *in vitro* afiinsusküpsemise meetoditega, mida kirjeldatakse PCT publikatsioonis nr WO 97/29131 ja PCT publikatsioonis nr WO 00/56772.

3. IL-1 -vastaste monokloonsete antikehade valmistamine transgeensetes loomades

Ühes teises leiutiskirjeldusekohases teostuses valmistatakse antikehi mitteinimesest looma, kellel on mõned või kõik inimese immunoglobuliini IL-1 antigeeni lookused, immuniseerimisega. Ühes näitlikus teostuses on inimest erinev loom transgeenne hiir XENOMOUSE, konstrueeritud hiirelini, kellel on inimese immunoglobuliini lookuste suured fragmendid ja kes on hiire antikehade tootmise puudulikkusega. Vaadake nt Green *et al.*, *Nature Genetics*, 7: 13-21 (1994) ja USA patendid nr 5 916 771; 5 939 598; 5 985 615; 5 998 209; 6 075 181; 6 091 001; 6 114 598 ning 6 130 364. Vaadake ka PCT publikatsioone nr WO 91/10741, avaldatud 25. juulil, 1991; WO 94/02602, avaldatud 3. veebruaril, 1994; WO 96/34096 ja WO 96/33735, mõlemad avaldatud 31. oktoobril, 1996; WO 98/16654, avaldatud 23. aprillil, 1998; WO 98/24893, avaldatud 11. juunil, 1998; WO 98/50433, avaldatud 12. novembril, 1998; WO 99/45031, avaldatud 10 septembril, 1999; WO 99/53049, avaldatud 21. oktoobril, 1999; WO 00/09560, avaldatud 24. veebruaril, 2000 ning WO 00/037504, avaldatud 29. juunil, 2000. XENOMOUSE®-i transgeenne hiir toodab täielikult inimese täiskasvanu-sarnast inimese antikehade repertuaari ja antigeenispetsiifilisi inimese mAbsid. XENOMOUSE®-i transgeensel hiirel on umbes 80% inimese antikeha repertuaarist tänu megaluspaaride suurustele inimese raske ahela lookuste ja kerge ahela lookuste idutee-konfigureeritud YAC-fragmentidele. Vaadake Mendez *et al.*, *Nature Genetics*, 15: 146-156 (1997) ja Green ja Jakobovits, *J. Exp. Med.*, 188: 483-495 (1998).

4. IL-1 -vastaste monokloonsete antikehade valmistamine rekombinantsete antikehade raamatukogude abil

Leiutiskirjeldusekohaste antikehade valmistamiseks võib samuti kasutada *in vitro* meetodeid, milles antikeharaamatukogu sõelutakse soovitud seondumisspetsiifilisusega antikeha identifitseerimiseks. Nimetatud rekombinantsete antikehade raamatukogude sõelumismeetodid on valdkonnas hästi teada ja hõlmavad meetodeid, mida kirjeldavad

5 näiteks Ladner *et al.*, USA patendis nr 5 223 409; Kang *et al.*, PCT publikatsioon nr WO 92/18619; Dower *et al.*, PCT publikatsioon nr WO 91/17271; Winter *et al.*, PCT publikatsioon nr WO 92/20791; Markland *et al.*, PCT publikatsioon nr WO 92/15679; Breitling *et al.*, PCT publikatsioon nr WO 93/01288; McCafferty *et al.*, PCT publikatsioon nr WO 92/01047; Garrard *et al.*, PCT publikatsioon nr WO

10 92/09690; Fuchs *et al.* ajakirjas *Bio/Technology*, 9: 1369-1372 (1991); Hay *et al.* ajakirjas *Hum. Antibod. Hybridomas*, 3: 81-85 (1992); Huse *et al.* ajakirjas *Science*, 246: 1275-1281 (1989); McCafferty *et al.* ajakirjas *Nature*, 348: 552-554 (1990); Griffiths *et al.* ajakirjas *EMBO J.*, 12: 725-734 (1993); Hawkins *et al.* ajakirjas *J. Mol. Biol.*, 226: 889-896 (1992); Clackson *et al.* ajakirjas *Nature*, 352: 624-628 (1991); Gram

15 *et al.* ajakirjas *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89: 3576-3580 (1992); Garrard *et al.* ajakirjas *Bio/Technology*, 9: 1373-1377 (1991); Hoogenboom *et al.* ajakirjas *Nucl. Acids Res.*, 19: 4133-4137 (1991) ja Barbas *et al.* ajakirjas *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88: 7978-7982 (1991); USA publikatsioon nr 2003/0186374 ja PCT publikatsioon nr WO 97/29131.

20 Rekombinantsete antikehade raamatukogu võib pärineda IL-1 ga või IL-1 osaga immuniseeritud ravialuselt. Teisel juhul võib rekombinantsete antikehade raamatukogu pärineda naiivsest ravialusest, st sellisest, keda pole IL-1 ga immuniseeritud, näiteks inimese antikehade raamatukogu inimesest ravialuselt, keda pole immuniseeritud inimese IL-1 ga. Leiutiskirjeldusekohased antikehad valitakse rekombinantsete

25 antikehade raamatukogu sõelumisega peptiidi abil, mis sisaldab inimese IL-1 , mille tulemusel valitakse välja need antikehad, mis tunnevad ära IL-1 . Sellise sõelumise ja selekteerimise läbiviimiseks mõeldud meetodid on valdkonnas teada, näiteks kirjeldatud eelnevas peatükis esitatud viidatud kirjanduses. Leiutiskirjeldusekohaste inimese IL-1 suhtes konkreetsete seondumisafiinsustega antikehade, näiteks selliste,

30 mis dissotsieeruvad inimese IL-1 st konkreetse K_{off} kiiruskonstandiga, valimisel võib soovitud K_{off} kiiruskonstandiga antikehade väljavalimiseks kasutada valdkonnas

teadaolevat pinnaplasmonresonantsi meetodit. Inimese IL-1 suhtes konkreetse neutraliseeriva aktiivsusega leiutisekohaste antikehade, näiteks selliste, millel on konkreetne IC₅₀, väljavalimiseks võib kasutada valdkonnas teadaolevaid inimese IL-1 aktiivsuse inhibitsiooni hindamise standardmeetodeid.

- 5 Ühes aspektis puudutab leiutiskirjeldus isoleeritud antikeha või selle antigeeniga seonduvat osa, mis seondub inimese IL-1 ga. Eelistatult on antikeha neutraliseeriv antikeha. Erinevates teostuses on antikeha rekombinantne antikeha või monokloonne antikeha.

Leiutiskirjeldusekohaseid antikehi saab näiteks toota erinevatel valdkonnas tuntud
10 faagidisplei meetoditel. Faagidisplei meetodite korral kuvatakse antikeha funktsionaalseid domeene neid kodeerivaid polünukleotiidjärjestusi kandvate faagiosakeste pinnal. Eelkõige saab sellist faagi kasutada repertuaarist või kombinatoorsest antikeha raamatukogust (nt inimese või hiire raamatukogust) ekspresseeritavate antikeha sidumisdomeenide kuvamiseks. Huvipakkuvat antigeeni
15 siduvaid antigeeni sidumisdomeene ekspresseerivat faagi saab selekteerida või tuvastada antigeeni abil, näiteks märgistatud antigeeni või tahkele pinnale või kerakesele seotud või kinnitatud antigeeniga. Selliste meetodite korral kasutatavad
20 rekombinantselt liidetud Fab, Fv või disulfiidsidemetega stabiliseeritud Fv antikeha domeenid. Leiutisekohaseid antikehi kasutada võimaldavate faagidisplei meetodite hulka kuuluvad need, mida kirjeldavad Brinkmann *et al.*, *J. Immunol. Methods*, 182: 41-50 (1995); Ames *et al.*, *J. Immunol. Methods*, 184: 177-186 (1995); Kettleborough *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 24: 952-958 (1994); Persic *et al.*, *Gene*, 187: 9-18 (1997);
25 Burton *et al.*, *Adv. Immunol.*, 57: 191-280 (1994); PCT publikatsioonid nr WO 90/02809; WO 91/10737; WO 92/01047 (PCT/GB91/01134); WO 92/18619; WO 93/11236; WO 95/15982; WO 95/20401 ja USA patendid nr 5 698 426; 5 223 409; 5 403 484; 5 580 717; 5 427 908; 5 821 047; 5 571 698; 5 427 908; 5 516 637; 5 780 225; 5 658 727; 5 733 743 ning 5 969 108.

- Eeltoodud allikates kirjeldatu kohaselt saab faagi selekteerimise järel faagist isoleerida antikeha kodeerivad piirkonnad ja kasutada neid terviklike antikehade, sealhulgas inimese antikehade, või muu soovitud antigeeni siduva fragmendi saamiseks ning ekspresseerida mistahes soovitud peremehes, sealhulgas imetajarakkudes, putkarakkudes, taimerakkudes, pärmi- ning bakterirakkudes, näiteks allpool üksikasjalikumalt kirjeldatud viisil. Rakendada saab ka Fab, Fab' ja F(ab')₂ fragmentide rekombinantse tootmise tehnikaid valdkonnas tuntud meetoditel, mida käsitlevad näiteks PCT publikatsioon nr WO 92/22324; Mullinax *et al.*, *BioTechniques*, 12(6): 864-869 (1992) ja Sawai *et al.*, *Am. J. Reprod. Immunol.*, 34: 26-34 (1995) ning Better *et al.*, *Science*, 240: 1041-1043 (1988) Tehnikate, mida saab kasutada üheahelaliste Fvde ja antikehade valmistamiseks, näidete hulka kuuluvad need, mida kirjeldavad USA patendid nr 4 946 778 ja 5 258 498; Huston *et al.*, *Methods Enzymol.*, 203: 46-88 (1991); Shu *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 7995-7999 (1993) ja Skerra *et al.*, *Science*, 240: 1038-1041 (1988).
- Teise võimalusena võib leiutisekohaste duaalspetsiifiliste antikehade identifitseerimiseks rekombinantsete antikehade raamatukogude sõelumisele faagidispleiga kasutada teisi valdkonnas teadaolevaid suurte kombinatoorsete raamatukogude sõelumismeetodeid. Üks alternatiivsete ekspressioonisüsteemide tüüp on selline, milles rekombinantsete antikehade raamatukogu ekspresseeritakse RNA-valk liitmolekulidena, mida kirjeldavad Szostak ja Roberts PCT publikatsioonis nr WO 98/31700 ja Roberts ja Szostak ajakirjas *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 12297-12302 (1997). Nimetatud süsteemis moodustatakse kovalentne side mRNA ja peptiidi või valgu, mida see kodeerib sünteetiliste, 3'-otsas puromütsiini, peptidüüli aktseptorantibiootikumi sisaldavate mRNAde *in vitro* translatsioonil. Seega võib spetsiifilist mRNA-d küllastada komplekssest mRNAde segust (nt kombinatoorsest raamatukogust) kodeeritava peptiidi või valgu, nt antikeha või selle osa omaduste, näiteks antikehaga või selle osaga seandumine duaalspetsiifilise antigeeniga, alusel. Antikehi või nende osasid kodeerivaid nukleiinhappejärjestusi, mis leitakse selliste raamatukogude sõelumisel, võib ekspresseerida rekombinantsel viisil eespool kirjeldatu kohaselt (nt imetaja peremeesrakkudes) ja edasi võib need suunata täiendavasse afiinsusküpsemisse mRNA-peptiidide liitmolekulide, milles mutatsioonid on sisestatud

algset väljavalitud järjestu(ste)sse, lisaõelumistega või teiste eespool kirjeldatud rekombinantsete antikehade *in vitro* afiinsusküpsemise meetoditega.

Teises lähenemisviisis saab leiutiskirjeldusekohaseid antikehi näiteks valmistada erinevatel valdkonnas tuntud faagidisplei meetoditel. Pärmidisplei meetodites kasutatakse antikehadomeenide kinnitamiseks pärmiraku kesta külge ja nende kuvamiseks pärmiraku pinnal geneetilisi meetodeid. Eelkõige saab sellist pärmiraku kasutada repertuaarist või kombinatoorsest antikeha teegist (nt inimese või hiire teegist) ekspresseeritavate antikeha sidumisdomeenide kuvamiseks. Leiutiskirjeldusekohaste antikehade valmistamiseks kasutatavate pärmidisplei meetodite hulka kuuluvad need, mida kirjeldavad Wittrup *et al.* USA patendis nr 6 699 658.

B. Rekombinantsete IL-1 -vastaste antikehade valmistamine

Leiutiskirjeldusekohaseid antikehi võib valmistada mistahes tehnikaga paljudest valdkonnas teadaolevatest. Näiteks ekspresseerides peremeesrakkudes, kusjuures raskeid ja kergeid ahelaid kodeeriv(ad) ekspressioonivektor(id) transfekteeritakse peremeesrakku standardsete tehnikate abil. Termin „transfekteerima” mitmesugused vormid hõlmavad siin paljusid eri tehnikaid, mida kasutatakse tavaliselt eksogeense DNA sisestamiseks prokarüootsesse või eukarüootsesse peremeesrakku, nt elektroporatsioon, kaltsiumfosfaat-sadestamine, DEAE-dekstraani transfektsioon jms. Ehkki leiutiskirjeldusekohaseid antikehi on võimalik ekspresseerida nii prokarüootsetes kui ka eukarüootsetes peremeesrakkudes, on eelistatuim viis ekspresseerida antikehi eukarüootsetes rakkudes ning eelkõige imetajate peremeesrakkudes, sest selliste eukarüootsete rakkude (ja eelkõige imetajarakkude) puhul on võrreldes prokarüootsete rakkudega suurem tõenäosus, et moodustub õigesti voltunud ning immunoloogiliselt aktiivne antikeha.

Leiutiskirjeldusekohaste antikehade ekspresseerimiseks eelistatud imetajate peremeesrakkude hulka kuuluvad Hiina hamstri munasarja rakud (CHO, ingl *Chinese Hamster Ovary*) (sealhulgas dhfr-CHO-rakud, mida kirjeldavad Urlaub ja Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. USA*, 77: 4216-4220 (1980), kasutatuna DHFR-selektiivsusemarkeriga, nt nagu kirjeldavad Kaufman ja Sharp, *J. Mol. Biol.*, 159: 601-

621 (1982)), NS0 müeloomirakud, COS rakud ja SP2 rakud. Kui antikeha geene kodeerivad rekombinantseid ekspresioonivektoreid sisestatakse imetajate peremeesrakkudesse, toodetakse antikehi peremeesrakkude kultiveerimisel sellise ajavahemiku jooksul, mis on piisav antikeha ekspresiooniks peremeesrakus või eelistatumalt antikeha sekretsiooniks kasvusöötmesse, milles peremeesrakud kasvavad. Antikehad saab kasvusöötimest isoleerida standardsete valgupuhastusmeetodite abil.

Samuti saab kasutada peremeesrakke funktsionaalsete antikehafragmentide, nagu Fab-fragmentide või scFv-molekulide valmistamiseks. Tuleb mõista, et võimalikud on eespool nimetatud protseduuri variatsioonid, mis kuuluvad leiutise ulatusse. Näiteks võib olla eesmärk transfekteerida peremeesrakku DNAGA, mis kodeerib leiutisekohase antikeha kerge ja/või raske ahela funktsionaalseid fragmente. Rekombinantseid DNA-tehnoloogiad võib kasutada ka selleks, et eemaldada osaliselt või kogu DNA, mis kodeerib kas kerge või raske ahelat või mõlemaid ja mis ei ole vajalik huvipakkuvate antigeenidega seondumiseks. Nõnda kärbitud DNA molekulidelt ekspresseeritud molekulid kuuluvad samuti leiutiskirjeldusekohaste antikehade hulka. Peale selle võib valmistada bifunktsionaalseid antikehi, milles üks raske ja üks kerge ahel on leiutiskirjeldusekohasest antikehast pärit ning teine raske ja kerge ahel on spetsiifilised antigeeni suhtes, mis ei ole huvipakkuv antigeen, ristsidudes leiutiskirjeldusekohase antikeha teise antikehaga keemiliste ristsidumismeetodite abil.

Näitlikus leiutiskirjeldusekohase antikeha või selle osa rekombinantse ekspresiooni süsteemis sisestatakse antikeha raske ja kerge ahelat kodeeriv rekombinantne ekspresioonivektor dhfr-CHO-rakkudesse kaltsiumfosfaat-vahendatud transfektsiooni teel. Rekombinantse ekspresioonivektoris on antikeha raske ja kerge ahela geenid mõlemad toimivalt seotud CMV võimendaja/AdMLP promotori reguleerivate elementidega, et saavutada geenide kõrgetasemeline transkriptsioon. Rekombinantse ekspresioonivektoris on ka DHFR-geen, mis võimaldab vektoriga transfekteeritud CHO-rakkude selekteerimist metotreksaadiga selekteerimise/amplifitseerimise abil. Selekteeritud transformeeritud peremeesrakke kasvatatakse antikeha raskete ja kergete ahelate ekspresiooni võimaldamiseks ning terviklik antikeha isoleeritakse kasvusöötimest. Rekombinantse ekspresioonivektori valmistamiseks, peremeesraku

transfekteerimiseks, peremeesrakkude kasvatamiseks ja antikeha isoleerimiseks kasvusöötimest kasutatakse standardseid molekulaarbioloogilisi tehnikaid. Lisaks eelnevale puudutab leiutiskirjeldus meetodit leiutiskirjeldusekohase rekombinantse antikeha sünteesimiseks leiutisekohase peremeesraku kultiveerimisega sobivas kasvusöötmes kuni sünteesitakse leiutiskirjeldusekohane rekombinantne antikeha. Meetod võib täiendavalt hõlmata rekombinantse antikeha isoleerimist kasvusöötimest.

1. Inimese IL-1 -vastased kimäärised antikehad

Kimäärne antikeha on molekul, milles antikeha erinevad osad on saadud erinevatelt loomaliikidelt, näiteks antikeha, millel on hiire monokloonsest antikehast saadud varieeruv piirkond ja inimese immunoglobuliini konstantne piirkond. Kimäärsete antikehade valmistamismeetodid on valdkonnas teada ja neid kirjeldatakse üksikasjalikult näidete osas. Vaadake nt Morrison, S.L., *Science*, 229: 1202-1207 (1985); Oi *et al.*, *BioTechniques*, 4: 214-221 (1986); Gillies *et al.*, *J. Immunol. Methods*, 125: 191-202 (1989); USA patendid nr 5 807 715; 4 816 567 ja 4 816 397. Lisaks võidakse kasutada „kimäärsete antikehade” valmistamiseks välja töötatud tehnikaid (Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 6851-6855 (1984); Neuberger *et al.*, *Nature*, 312: 604-608 (1984); Takeda *et al.*, *Nature*, 314: 452-454 (1985)), milles sobiva antigeeni spetsiifilisusega hiire antikeha molekuli geene splaissitakse koos sobiva bioloogilise aktiivsusega inimese antikeha molekuli geenidega.

Ühes teostuses valmistatakse leiutiskirjeldusekohaseid kimäärseid antikehi, asendades 1. osas kirjeldatud närilise monokloonsete inimese IL-1 -vastaste antikehade raske ahela konstantse piirkonna inimese IgG1 konstantse piirkonnaga.

2. IL-1 -vastased CDR-siiratud antikehad

Leiutiskirjeldusekohased CDR-siiratud antikehad sisaldavad inimese antikehast pärinevaid raske ja kerge ahela varieeruvate piirkondade järjestusi, kusjuures üks või enam V_H ja/või V_L CDR-piirkondadest on asendatud leiutiskirjeldusekohaste närilise antikehast pärinevate CDR-järjestustega. Mistahes inimese antikehast pärinev raamistikujärjestus võib olla CDR-siirdamisel matriitsiks. Lineaarse ahela asendamine

sellises raamistikus viib siiski sageli vähesel määral antigeeni sidumisafiinsuse kaoni. Mida homoloogsem on inimese antikeha algsele närilise antikehale, seda väiksem on tõenäosus, et närilise CDRide kombineerimine inimese raamistikuga sisestab CDRidesse moonutusi, mis võivad affiinsust vähendada. Seega on eelistatav, et inimese varieeruva raamistiku, mis valitakse närilise varieeruva raamistiku asendamiseks (CDRid välja arvatud), järjestus on närilise antikeha varieeruva piirkonna raamistiku järjestusega identne vähemalt 65% ulatuses. Veel eelistatumalt on inimese ja närilise varieeruvatel piirkondadel (CDRid välja arvatud) järjestused identsed vähemalt 70% ulatuses. Veelgi eelistatumalt on inimese ja närilise varieeruvatel piirkondadel (CDRid välja arvatud) järjestused identsed vähemalt 75% ulatuses. Kõige eelistatumalt on inimese ja närilise varieeruvatel piirkondadel (CDRid välja arvatud) järjestused identsed vähemalt 80% ulatuses. Kimäärsete antikehade valmistamise meetodid on valdkonnas teada. Vaadake näiteks Euroopa patent nr EP 0 239 400; PCT publikatsioon nr WO 91/09967; USA patendid nr 5 225 539; 5 530 101 ja 5 585 089). Antikehade katmise või pindamise kohta vaadake näiteks Euroopa patente nr EP 0 592 106 ja EP 0 519 596; Padlan, *Mol. Immunol.*, 28 (4/5): 489-498 (1991); Studnicka *et al.*, *Protein Eng.*, 7 (6): 805-814 (1994) ning Roguska *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91: 969-973 (1994)). Antikeha ahelate rekombineerimise kohta vaadake näiteks USA patenti nr 5 565 352.

20 **3. Inimese IL-1 -vastased humaniseeritud antikehad**

Humaniseeritud antikehad on soovitud antigeeniga seonduvad mitte-inimpäritolu antikeha molekulid, millel on üks või enam mitte-inimpäritolu komplementaarsust määravat piirkonda (CDR-i) ja inimese immunoglobuliini molekuli raamistikupiirkonnad. Teadaolevaid inimese Ig järjestusi on käsitletud nt veebilehtedel:

25 [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez-](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/) /query.fcgi; www.atcc.org/phage/hdb.html;
www.sciquest.com/; www.abcam.com/;
www.antibodyresource.com/onlinecomp.html;
www.public.iastate.edu/.about.pedro/research_tools.html; www.mgen.uni-heidelberg.de/SD/IT/IT.html;
[www.whfreeman.com/immunology/CH-](http://www.whfreeman.com/immunology/CH-05/kuby05.htm)
30 [05/kuby05.htm](http://www.library.thinkquest.org/12429/Immune/Antibody.html); www.library.thinkquest.org/12429/Immune/Antibody.html;

- www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab/; www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/m-
ikeimages.html; www.antibodyresource.com/; mcb.harvard.edu/BioLinks/Immuno-
logy.html. www.immunologylink.com/; pathbox.wustl.edu/.about.hcenter/index.- html;
www.biotech.ufl.edu/.about.hcl/; www.pebio.com/pa/340913/340913.html- ;
5 www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody/; www.m.ehime-u.ac.jp/.about.yasuhito-
/Elisa.html; www.biodesign.com/table.asp; www.icnet.uk/axp/facs/davies/lin- ks.html;
www.biotech.ufl.edu/.about.fccl/protocol.html; www.isac-net.org/sites_geo.html;
aximtl.imt.uni-marburg.de/.about.rek/AEP- Start.html;
baserv.uci.kun.nl/.about.jraats/linksl.html; www.recab.uni-
10 hd.de/immuno.bme.nwu.edu/; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/imt-doc/public/INTRO.html;
www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html; imgt.cnusc.fr:8104/;
www.biochem.ucl.ac.uk/.about.martin/abs/index.html; antibody.bath.ac.uk/;
abgen.cvm.tamu.edu/lab/wwwabgen.html; www.unizh.ch/.about.honegger/AHOsem-
inar/Slide01.html; www.cryst.bbk.ac.uk/.about.ubcg07s/;
15 www.nimr.mrc.ac.uk/CC/caewg/caewg.htm; www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/h-
umanisation/TAHHP.html; www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html;
www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.cryst.bioc.cam.ac.uk/.abo-
ut.fmolina/Web-pages/Pept/spottech.html; www.jerini.de/fr roducts.htm;
www.patents.ibm.com/ibm.html. Kabat *et al.*, „Sequences of Proteins of
20 Immunological Interest”, USA Tervishoiuiministeerium (1983). Selliseid imporditud
järjestusi saab kasutada selleks, et vähendada immunogeensust või vähendada,
võimendada või modifitseerida seondumist, afiinsust, seondumiskiirust,
dissotsiatsioonikiirust, seondumistugevust, spetsiifilisust, poolväärtusaega või mistahes
muud sobivat valdkonnas tuntud omadust.
- 25 Inimese raamistikupiirkonna raamistikujääke võib asendada antigeeni sidumise
muutmiseks, eelistatavalt parandamiseks, CDRi doonorantikeha vastava jäägiga.
Sellised asendused raamistikus on tuvastatavad tehnika tasemes üldtuntud meetodite
abil, näiteks CDRi ja raamistikujääkide interaktsioonide modelleerimisega, et teha
kindlaks antigeeniga seondumisel olulised jäägid, ning järjestuste võrdlemisega, et
30 tuvastada konkreetsetes positsioonides ebatavalised raamistikujäägid. Vaadake nt
Queen *et al.*, USA patent nr 5 585 089; Riechmann *et al.*, *Nature*, 332: 323-327 (1988).

Immunoglobuliini kolmemõõtmelised mudelid on kergesti kättesaadavad ja valdkonna asjatundjale tuttavad. Saadaval on arvutiprogrammid, mis illustreerivad ja kuvavad valitud immunoglobuliini kandidaatjärjestuste võimalikke kolmemõõtmelisi konformatsioonilisi struktuure. Nimetatud kuvade uurimine võimaldab analüüsida aminohappejääkide võimalikku rolli immunoglobuliini kandidaatjärjestuse funktsioneerimisel, st analüüsida aminohappejääke, mis mõjutavad kandidaatimmunoglobuliini võimet seonduda selle antigeeniga. Sel viisil saab valida ja kombineerida FR-jääke konsensus- ning importjärjestustest, nii et saadakse antikeha soovitav omadus, näiteks tugevam afiinsus sihtantigeeni(de) suhtes. Üldiselt osalevad CDR-jäägid otseselt ja kõige põhilisemalt antigeeni sidumise mõjutamises. Antikehi saab humaniseerida mitmete valdkonnas tuntud tehnikatega, näiteks muu hulgas nendega, mida kirjeldavad Jones *et al.*, *Nature*, 321: 522-525 (1986); Verhoeyen *et al.*, *Science*, 239: 1534-1536 (1988); Sims *et al.*, *J. Immunol.*, 151: 2296-2308 (1993); Chothia ja Lesk, *J. Mol. Biol.*, 196: 901-917 (1987), Carter *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89: 4285-4289 (1992); Presta *et al.*, *J. Immunol.*, 151: 2623-2632 (1993); Padlan, *Mol. Immunol.*, 28 (4/5): 489-498 (1991); Studnicka *et al.*, *Protein Eng.*, 7 (6): 805-814 (1994); Roguska *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91: 969-973 (1994); PCT publikatsioonid WO 91/09967; WO 90/14443; WO 90/14424; WO 90/14430; WO 99/06834 (PCT/US98/16280); WO 97/20032 (PCT/US96/18978); WO 92/11272 (PCT/US91/09630); WO 92/03461 (PCT/US91/05939); WO 94/18219 (PCT/US94/01234); WO 92/01047 (PCT/GB91/01134); and WO 93/06213 (PCT/GB92/01755); Euroopa patendid EP 0 592 106; EP 0 519 596 and EP 0 239 400; USA patendid nr 5 565 332; 5 723 323; 5 976 862; 5 824 514; 5 817 483; 5 814 476; 5 763 192; 5 723 323; 5 766 886; 5 714 352; 6 204 023; 6 180 370; 5 693 762; 5 530 101; 5 585 089; 5 225 539 ja 4 816 567.

5. IL-1 DVD-IgTM-vastased seonduvad valgud

Samuti puudutatakse duaalsete varieeruvate domeenidega immunoglobuliinseid seonduvaid valke (DVD-Igsid), mis seonduvad IL-1 ühe või enama epitoobiga. DVD-Ig seonduv valk võib siduda IL-1 epitoopi ja ka teise sihtmärkantigeeni epitoopi, mis ei ole IL-1 polüpeptiid. Nimetatud DVD-Ig molekulide näitlik teostus sisaldab rasket

ahelat, mille struktuurvalem on $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, kus VD1 on esimene raske ahela varieeruv domeen, VD2 on teine raske ahela varieeruv domeen, C on raske ahela konstantne domeen, X1 on linker tingimusel, et see ei ole CH1, X2 on Fc-piirkond ja n on 0 või 1, kuid eelistatult 1; ning kerget ahelat, mille struktuurvalem on $VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n$, kus VD1 esimene kerge ahela varieeruv domeen, VD2 on teine kerge ahela varieeruv domeen, C on kerge ahela konstantne domeen, X1 on linker tingimusel, et see ei ole CH1 ja X2 ei sisalda Fc-piirkonda ning n on 0 või 1, kuid eelistatult 1. Nimetatud DVD-Ig võib sisaldada kaht kirjeldatud rasket ahelat ja kaht kirjeldatud kerget ahelat, kusjuures kumbki ahel sisaldab varieeruvaid domeene, mis on ühendatud tandemina ilma vahepealse konstantse piirkonnata varieeruvate piirkondade vahel, kusjuures raske ahel ning kerge ahel seonduvad kahe tandemina asetseva antigeeni sidumissaidi moodustamiseks ning raskete ja kergete ahelate paar võib seonduda teise raskete ning kergete ahelate paariga, et moodustuks tetrameerne seonduv valk nelja antigeeni sidumissaidiga. Ühes teises teostuses võib DVD-Ig molekul sisaldada raskeid ja kergetid ahelaid, millest igaüks sisaldab kolme varieeruvat domeeni, nt VD1, VD2, VD3, mis on ühendatud tandemina ilma vahepealse konstantse piirkonnata varieeruvate piirkondade vahel, kusjuures raskete ning kergete ahelate paar võib seonduda kolme antigeeni sidumissaidi moodustamiseks ning raskete ja kergete ahelate paar võib seonduda teise raskete ja kergete ahelate paariga, et moodustuks tetrameerne seonduv valk kuue antigeeni sidumissaidiga.

DVD-Ig iga varieeruva domeeni (VD) võib saada ühest või enamast monokloonsest vanemantikehast, mis seonduvad ühe või enama soovitud antigeeni või epitoobiga, näiteks L-1 ja/või IL-1 antigeeni või epitoobiga.

A. Monokloonsete vanemantikehade valmistamine

DVD-Ig seonduva valgu varieeruvad domeenid võib saada vanemantikehadest, sealhulgas monokloonsetest antikehadest (mAb), mis võivad seonduda huvipakkuvate antigeenidega. Need antikehad võivad esineda looduslikult või neid võib valmistada rekombinantse tehnoloogia abil. Tuleb mõista, et kui soovitud sihtmärkantigeeni või epitoobiga seonduv antikeha on polükloonne, on DVD-Ig valmistamiseks siiski vaja

saada antigeeni sidumissaidi varieeruvad domeenid polükloonse populatsiooni ühelt antikehast, st polükloonse populatsiooni ühelt monokloonselt liikmelt. Monokloonseid antikehi võib valmistada mistahes meetodiga paljudest valdkonnas teadaolevatest, sealhulgas nendega, mida kirjeldatakse siin (vaadake eespool osasid A.1-A.4).

5 **B. Monokloonsete vanemantikehade väljavalimise kriteeriumid**

Üks leiutisekohane teostus puudutab vähemalt ühe või enama DVD-Ig molekuli puhul soovitud omadusega vanemantikeha väljavalimist. Ühes teostuses valitakse soovitud omadus ühe või enama antikeha parameetri hulgast. Ühes teises teostuses valitakse antikeha parameetrid rühmast, kuhu kuuluvad antigeeni spetsiifilisus, afiinsus antigeeni
10 suhtes, tõhusus, bioloogiline funktsioon, epitoobi äratundmine, stabiilsus, lahustuvus, valmistamistõhusus, immunogeensus, farmakokineetilised omadused, biosaadavus, ristreaktiivsus koega ja ortoloogse antigeeniga seondumine.

B1. Afiinsus antigeeni suhtes

Ravi-mAb soovitud afiinsus oleneb antigeeni omadustest ja soovitud terapeutilisest
15 lõpptulemusest. Ühes teostuses on monokloonsetel antikehadel suured afiinsused ($K_d = 0,01-0,50 \text{ pM}$) tsütokiin-tsütokiin retseptori interaktsiooni blokeerimisel, kuna need interaktsioonid on tavaliselt suure afiinsusega interaktsioonid (nt vahemikus $< \text{pM} - < \text{nM}$). Nimetatud juhtudel peaks mAb afiinsus sihtmärgi suhtes olema võrdväärne või parem kui tsütokiini (ligandi) afiinsus selle retseptori suhtes. Teisalt võib väiksema
20 afiinsusega mAb (vahemikus $> \text{nM}$) olla terapeutiliselt tõhus (nt potentsiaalsete patogeensete ringlevate valkude kliirensil), nt monokloonsed antikehad, mis seovad, koguvad kokku ja kõrvaldavad ringlevaid sihtmärkantigene, näiteks A- amüloidi. Teistel juhtudel võib mAbil esineva suure afiinsuse vähendamist kohtsuunatud mutageneesi või sihtmärgi suhtes väiksema afiinsusega mAb abil kasutada
25 potentsiaalsete kõrvaltoimete vältimiseks, nt suure afiinsusega mAb võib kokku koguda või neutraliseerida kogu oma sihtmärgi, seega sihtmärgistatud valgu funktsioonid täielikult ammendada/kõrvaldada. Selle stsenaariumi puhul võib väikese afiinsusega mAb kokku koguda/neutraliseerida osa sihtmärgist, mis võib olla haigussümptomite (patoloogilised või liigtootmise tasemed) põhjustajaks, võimaldades seega osal

sihtmärgist jätkata normaalse(te) füsioloogilis(t)e funktsiooni(de) läbiviimist. Seega võib olla võimalik vähendada Kd väärtust, et reguleerida annust ja/või vähendada kõrvaltoimeid. Vanem-mAb afiinsus võib olla oluline soovitud terapeutilise lõpptulemuse saavutamiseks rakupinna molekulide õige sihtimise puhul. Näiteks, kui

5 sihtmärki ekspresseeritakse suure tihedusega vähirakkudel ja väikese tihedusega normaalsetel rakkudel, seob väiksema afiinsusega mAb rohkem sihtmärke vähirakkudel kui normaalsetel rakkudel, mille tulemusel elimineeritakse vähirakud ADCC või CDC vahendusel, ning võib seega omada terapeutiliselt soovitud toimeid. Sellest tulenevalt võib soovitud afiinsusega mAb valimine olla oluline nii lahustuvate kui ka

10 pinnasihtmärkide puhul.

Interakteerumisel ligandiga läbi retseptori signaliseerimine võib sõltuda retseptori ja ligandi interaktsiooni afiinsusest. Samuti on arusaadav, et mAb afiinsus pinnaretseptori suhtes võib määratleda rakusisese signaliseerimise olemuse ja selle, kas mAb põhjustab agonisti või antagonist signaali. mAb-vahendatud signaliseerimise afiinsuspõhisel

15 olemusel võib olla mõju kõrvalmõjude profiilile. Seega tuleb monokloonsete raviantikehade soovitud afiinsus ja soovitud funktsioonid määratleda hoolikalt *in vitro* ning *in vivo* katsetes.

Seonduva valgu (nt antikeha) soovitud Kd võib määratleda eksperimentaalselt olenevalt soovitud terapeutilisest lõpptulemusest. Ühes teostuses valitakse vanemantikehad, mille

20 afiinsus (Kd) konkreetse antigeeni suhtes on võrdväärne või parem kui DVD-Ig soovitud afiinsus sama antigeeni suhtes. Antigeeni sidumisafiinsust ja kineetikat hinnatakse BIAcore või mõne teise sarnase tehnika abil. Ühes teostuses valitakse iga vanemantikeha dissotsiatsioonikonstant (Kd) antigeeni suhtes rühmast, kuhu kuulvad: kõige rohkem umbes 10^{-7} M; kõige rohkem umbes 10^{-8} M; kõige rohkem umbes 10^{-9}

25 M; kõige rohkem umbes 10^{-10} M; kõige rohkem umbes 10^{-11} M; kõige rohkem umbes 10^{-12} M ja kõige rohkem umbes 10^{-13} M. Esimesel vanemantikehal, millest saadakse VD1, ja teisel vanemantikehal, millest saadakse VD2, võib olla vastava antigeeni suhtes sarnane või erinev afiinsus (K_D). Iga vanemantikeha seondumise kiiruskonstant (Kon) antigeeni suhtes valitakse rühmast, kuhu kuuluvad vähemalt umbes $10^2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; vähemalt

30 umbes $10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; vähemalt umbes $10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; vähemalt umbes $10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ja vähemalt

umbes $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, mõõdetuna pinnaplasmonresonantsi abil. Esimesel vanemantikehal, millest saadakse näiteks VD1, ja teisel vanemantikehal, millest saadakse VD2, võib olla vastava antigeeni suhtes sarnane või erinev seondumise kiiruskonstant (Kon). Ühes teostuses valitakse iga vanemantikeha dissotsiatsiooni kiiruskonstant (Koff) antigeeni suhtes rühmast, kuhu kuuluvad kõige rohkem umbes $10^{-3} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; kõige rohkem umbes $10^{-4} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; kõige rohkem umbes $10^{-5} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; kõige rohkem $10^{-6} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, mõõdetuna pinnaplasmonresonantsi abil. Esimesel vanemantikehal, millest saadakse VD1, ja teisel vanemantikehal, millest saadakse VD2, võib olla vastava antigeeni suhtes sarnane või erinev eraldumiskiiruse konstant (Koff).

10

B2. Tõhusus

Monokloonsete vanemantikehade soovitud afiinsus/tõhusus oleneb soovitud terapeutilisest lõpptulemusest. Näiteks retseptor-ligand (R-L) interaktsioonide afiinsus (kd) on võrdväärne või parem kui R-L kd (pM vahemik). Lihtsaks patogeensete ringlevate valkude kliirensiks nt erinevat tüüpi ringlevate A- peptiidide kliirensiks, võib Kd olla madal, nM vahemikus,. Lisaks oleneb Kd sellest, kas sihtmärk ekspresseerib sama epitoobi paljusid koopiaid, nt kas mAb sihib A oligomeeride konformatsioonilist epitoopi.

Kui VD1 ja VD2 seonduvad sama antigeeniga, kuid erinevate epitoopidega, sisaldab DVD-Ig sama antigeeni sidumissaite, mis suurendab seega seondumistugevust ja DVD-Igl ilmnevat Kd-d. Ühes teostuses valitakse vanemantikehad võrdväärse või väiksema Kdga kui DVD-Ig puhul soovitav. Vanem-mAb afiinsusvalik võib oleneda ka sellest, kas DVD-Ig sisaldab neli või rohkem identset antigeeni sidumissaiti (st DVD-Ig ühest mAbst). Sellisel juhul oleks ilmnev Kd tänu seondumistugevusele suurem kui mAbil. Nimetatud DVD-Igsid võib kasutada pinnaretseptorite ristsidumisel, neutraliseerimisvõime suurendamiseks, patogeensete valkude kliirensi tõhustamiseks jne.

Ühes teises teostuses valitakse vanemantikehad, mille neutraliseerimisvõime konkreetse antigeeni suhtes on võrdväärne või parem kui DVD-Ig soovitud neutraliseerimisvõime sama antigeeni suhtes. Neutraliseerimisvõimet saab hinnata

sihtmärk-sõltuva bioanalüüsiga, kus sobivat tüüpi rakud toodavad mõõdetavat signaali (st proliferatsioon või tsütokiinide tootmine) sihtmärgi stimulatsiooni vastusena ja sihtmärgi neutraliseerimine mAbga võib signaali vähendada annusest sõltuvalt.

B3. Bioloogilised funktsioonid

- 5 Monokloonsetel antikehadel on potentsiaalselt mitmeid funktsioone. Mõned nendest funktsioonidest on esitatud tabelis 5. Neid funktsioone saab hinnata nii *in vitro* analüüsidega (nt rakupõhiste ja biokeemiliste analüüsidega) kui ka *in vivo* loomudelites.

Tabel 5. Raviantikehade mõned potentsiaalsed kasutusvõimalused

Sihtmärk (klass)	Toimemehhanism (sihtmärk)
Lahustuvad (tsütokiinid, teised)	Aktiivsuse neutraliseerimine (nt tsütokiini, nagu IL-1)
	Kliirensi tõhustamine (nt A oligomeeride)
	Poolestusaja suurendamine (nt GLP1)
Raku pind (retseptorid, teised)	Agonist (nt GLP1 R, EPO R jne)
	Antagonist (nt integriinid jne)
	Tsütotoksilisus (CD20 jne)
Valgukogumid	Kliirensi/lagundamise võimendamine (nt A naastude, amüloidikogumite)

10

Konkreetsete siin ja tabelis 5 kirjeldatud funktsioonidega mAbisid võib valida nõnda, et saavutatakse soovitud terapeutilised lõpptulemused. Ühes DVD-Ig molekulis kahe erineva funktsiooni saamiseks DVD-Ig vormis võib kasutada kaht või enam valitud monokloonset antikeha. Näiteks võib DVD-Ig valmistada, valides vanem-mAb, mis neutraliseerib konkreetse tsütokiini, näiteks IL-1 funktsiooni ja valides vanem-mAb, mis tõhustab patogeense valgu kliirensit. Sarnaselt võib valida kaks sellist vanem-mAb, mis tunnevad ära kaks erinevat rakupinna retseptorit - üks mAb agonisti funktsiooniga ühe retseptori suhtes ja teine mAb antagonistifunktsiooniga teise retseptori suhtes. Neid kaht valitud mAbd (kumbki eri funktsiooniga) võib kasutada selleks, et konstrueerida üks DVD-Ig molekul, millel on kaks erinevat monokloonsetest antikehadest valitud funktsiooni (agonisti ja antagonist) ühes molekulis. Sarnaselt võib

15

20

kasutada DVD-Ig vormis kaht rakupinna retseptorite suhtes antagonistlikku mAbd, millest kumbki blokeerib vastavate retseptorite ligandide (nt EGF ja IGF) seondumist. Selle vastandina võib DVD-Ig valmistamiseks valida antagonistliku retseptorivastase mAb (nt EGFR-vastane) ja neutraliseeriva lahustumisvastase virgatsaine (nt IGF1/2-
5 vastane).

B4. Epitopide äratundmine

Valkude erinevatel piirkondadel võivad olla erinevad funktsioonid. Näiteks interakteeruvad tsütokiinide, nagu IL-1 konkreetsed piirkonnad tsütokiini retseptoriga, et aktiveerida retseptor, samas kui teised valgu piirkonnad võivad olla vajalikud
10 tsütokiini stabiliseerimiseks. Sellisel juhul võib valida mAb, mis seondub spetsiifiliselt tsütokiinis olevate retseptoriga interakteeruva(te) piirkonnaga (piirkondadega) ja blokeerib seega tsütokiin-retseptor interaktsiooni. Mõnedel juhtudel, näiteks konkreetsete, mitmeid ligande siduvate kemokiinide puhul, võib valida mAb, mis seondub epitoobiga (piirkond kemokiini retseptoril), mis interakteerub ainult ühe
15 ligandiga. Teistel juhtudel võivad monokloonsed antikehad seonduda sihtmärkidel olevate epitopidega, mis ei ole otseselt seotud valgu füsioloogiliste funktsioonidega, kuid mAb seondumine nende piirkondadega võib mõjutada füsioloogilisi funktsioone (steeriline takistus) või muuta valgu konformatsiooni nõnda, et valk ei funktsioneer
20 retseptori konformatsiooni nõnda, et mitte ükski ligand ei saa seonduda). Tsütokiinidevastased monokloonsed antikehad, mis ei blokeeri tsütokiini seondumist retseptoriga, kuid blokeerivad signaali ülekannet, on samuti identifitseeritud (nt 125-2H, IL-18-vastane mAb).

Epitopide ja mAb funktsioonide näidete hulka kuuluvad muu hulgas retseptor-ligand
25 (R-L) interaktsiooni blokeerimine (neutraliseeriv mAb, mis seondub R-interakteeruva saidiga); steeriline takistus, mille tulemus on vähenenud või kadunud R-seondumine. Antikeha võib seonduda sihtmärgiga retseptori seondumissaidist erinevas saidis, kuid siiski mõjutada sihtmärgi seondumist retseptoriga ja funktsioone konformatsioonilise muutuse indutseerimisega ning funktsiooni elimineerimisega (nt XOLAIR®

omalisumaab, Genetech/Novartis) seondumisel Riga, kuid blokeerides signalseerimist (125-2H mAb).

Ühes teostuses peab vanem-mAb maksimaalse tõhususe saavutamiseks leidma sobiva epitoobi. Nimetatud epitoop peaks olema DVD-Igs konserveerunud. mAbga seonduva epitoobi võib tuvastada mitmete lähenemisviisidega, sealhulgas ko-kristallograafiaga, mAb-antigeen kompleksi limiteeritud proteolüüsi ja massispektromeetrilise peptiidide kaardistamisega (Legros *et al.*, *Protein Sci.*, 9: 1002-1010 (2000)), faagidisplei peptiidide raamatukogude abil (O'Connor *et al.*, *J. Immunol. Methods.*, 299: 21-35 (2005)) ning ka mutageneesiga (Wu C. *et al.*, *J. Immunol.*, 170: 5571-5577 (2003)).

10 **B5. Füüsikalised-keemilised ja farmatseutilised omadused**

Ravi antikehadega nõuab suurte annuste manustamist, sageli mitu mg/kg (väikese tõhususe tõttu massi põhjal, tavapärase suure molekulmassi tagajärjena). Ravisoostumuseks ja krooniliste haiguste adekvaatsete ravide kohaldamiseks ning ambulatoorseks raviks on soovitatav mAbde manustamine nahaaluselt (*s.c.*, ingl *subcutaneous*) või lihasesiseselt (*i.m.*, ingl *intramuscular*). Näiteks on maksimaalne soovitud maht manustamiseks *s.c.* ~1.0 ml ja seega on soovitatavad kontsentratsioonid > 100 mg/ml, et limiteerida süstide arvu annuse kohta. Ühes teostuses manustatakse raviantikeha ühes annuses. Selliste preparaatide väljatöötamine on siiski piiratud valk-valk interaktsioonide tõttu (nt agregeerumine, mis suurendab potentsiaalselt immunogeensuse riski) ja piirangutega töötlemises ning manustamisel (nt viskoossus). Sellest tulenevalt takistavad kliiniliseks tõhususeks vajalikud suured kogused ja sellega seotud arendamispäängud antikeha preparaadi ning *s.c.* manustamise potentsiaali suureannuseliste režiimide puhul. On selge, et valgumolekuli ning valgulahuse füüsikalised-keemilised ja farmatseutilised omadused, nt stabiilsus, lahustuvus ja viskoossus, on kõige olulisemad.

B 5.1. Stabiilsus

„Stabiilne” antikeha preparaat on selline, milles sisalduval antikehal ladustamisel põhimõtteliselt säilib füüsikaline stabiilsus ja/või keemiline stabiilsus ja/või

bioloogiline aktiivsus. Stabiilsust saab mõõta valitud temperatuuril valitud aja jooksul. Ühes teostuses on preparaadis olev antikeha stabiilne toatemperatuuril (umbes 30 °C) või temperatuuril 40 °C vähemalt 1 kuu ja/või stabiilne temperatuuril umbes 2-8 °C vähemalt 1 aasta, nt vähemalt 2 aastat. Lisaks võib preparaat olla ühes teostuses 5 stabiilne pärast külmutamist (kuni nt temperatuurini -70 °C) ja sulatamist, millele viidatakse edaspidi kui „külmutamise/sulatamise tsüklile”. Ühes teises näites võib „stabiilne” preparaat olla selline, milles vähem kui umbes 10% ja vähem kui umbes 5% valgust esineb preparaadis agregeerununa.

Soovitav on erinevatel temperatuuridel pika aja jooksul *in vitro* stabiilne DVD-Ig. Selle 10 võib saada tõstetud temperatuuril, nt temperatuuril 40 °C 2-4 nädalat, *in vitro* stabiilsete vanem-mAbde kiire sõelumisega ja seejärel stabiilsuse hindamisega. Säilitamise ajal temperatuuril 2-8 °C, on valk stabiilne vähemalt 12 kuud, nt vähemalt 24 kuud. Stabiilsust (monomeersete, terviklike molekulide %) võib hinnata mitmesuguste 15 tehnikatega, näiteks kationivahetuskromatograafia, suuruse alusel välistamise kromatograafia, SDS-PAGE ning ka bioaktiivsuse testimine. Analüütiliste tehnikate, mida võib kasutada kovalentsete ja konformatsiooniliste modifikatsioonide analüüsimiseks, üldisema ülevaate kohta vaadake Jones, A.J.S., „Analytical methods for the assessment of protein formulations and delivery systems”, 2. peatükk, „In Formulation and delivery of peptides and proteins”, 1. trükk, (Cleland ja Langer, toim) 20 (Ameerika Keemiaühing, Washington, D.C., USA, 1994) lk 22-45 ning Pearlman ja Nguyen, „Analysis of protein drugs”, 6. peatükk, „In Peptide and protein drug delivery”, 1. trükk. [Raamatusarjas *Advances in Parenteral Sciences*, vol. 4] (Lee, V.H., toim) (Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1991) lk 247-301.

Heterogeensus ja agregaatide moodustamine: antikeha stabiilsus võib olla selline, et 25 preparaadis esineb vähem kui umbes 10% ja ühes teostuses vähem kui umbes 5%, ühes teises teostuses vähem kui umbes 2% või veel ühes teostuses vahemikus 0,5% kuni 1,5% või vähem GMP antikeha materjal, mis esineb agregeerununa. Suuruse alusel välistav kromatograafia on meetod, mis on tundlik, korratav ja väga tõhus valguagregaatide leidmisel.

- Lisaks madalale agregaatide tasemele peab antikeha ühe toetuse kohaselt olema keemiliselt stabiilne. Keemilist stabiilsust saab määrata ionvahetuskromatograafiaga (nt kation- või anioonvahetuskromatograafiaga), hüdrofoobsete interaktsioonide kromatograafiaga või teiste meetoditega, näiteks isoelektriline fokuseerimine või kapillaarelektroforees. Näiteks võib antikeha keemiline aktiivsus olla selline, et pärast vähemalt 12-kuust säilitamist temperatuuril 2-8 °C võib kationvahetuskromatograafia piik, mis esindab modifitseerimata antikeha, suurenda mitte rohkem kui 20%, ühes teostuses mitte rohkem kui 10% või ühes teises teostuses mitte rohkem kui 5% võrrelduna säilituskatse eelse antikehalahusega.
- 10 Ühes teostuses ilmneb vanemantikehal strukturealne intaktsus; õige disulfiidsidemete moodustumine ja õige voltumine: Keemiline ebastabiilsus antikeha sekundaar- või tertsiaarstruktuuri muutuste tõttu võib mõjutada antikeha aktiivsust. Näiteks võib antikeha aktiivsusest ilmnev stabiilsus olla selline, et pärast vähemalt 12-kuust säilitamist temperatuuril 2-8 °C võib antikeha aktiivsus väheneda mitte rohkem kui 15 50%, ühes teostuses mitte rohkem kui 30% või isegi mitte rohkem kui 10% või veel ühes teostuses mitte rohkem kui 5% või 1% võrrelduna säilituskatse eelse antikehalahusega. Antikeha aktiivsuse määramiseks võib kasutada sobivaid antigeeniga seondumise analüüse.

B 5.2. Lahustuvus

- 20 mAb „lahustuvus” korreleerub õigesti voltunud, monomeese IgG tootmisega. IgG lahustuvust võib seega hinnata HPLC abil. Näiteks põhjustab lahustuv (monomeerne) IgG ühe piigi teket HPLC kromatograafil, samas kui mittelahustuv (nt multimeerne ja agregeerunud) põhjustab mitmete piikide teket. Valdkonna asjatundja suudab tuvastada IgG lahustuvuse suurenemise või vähenemise rutiinsete HPLC tehnikatega.
- 25 Analüütiliste tehnikate, mida võib kasutada lahustuvuse analüüsimiseks, üldisema ülevaate kohta vaadake Jones, A.G., Keemia ja Biokeemilise Tehnoloogia Instituut, Londoni Ülikooli kolledž, „Particle formation and separation in suspension crystallization processes”, 4. peatükk, töös. „Solid-Liquid Suspensions”, (P. Ayazi Shamlou, toim) (Butterworth-Heinemann, Oxford, Suurbritannia 1993) lk 93-117 ning

Pearlman ja Nguyen, „Analysis of protein drugs”, 6. peatükk, „In Peptide and protein drug delivery”, 1. trükk. [Raamatusarjas *Advances in Parenteral Sciences*, vol. 4] (Lee, V.H., toim) (Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1991) lk 247-301). Ravi-mAb lahustuvus on hädavajalik sobiva annustamise jaoks sageli vajalike suurte kontsentratsioonidega preparaatide valmistamiseks. Nagu siin rõhutatud, võivad piisava antikehaannuse manustamiseks olla vajalikud lahustuvused > 100 mg/ml. Näiteks ei tohi antikeha lahustuvus olla vähem kui umbes 5 mg/ml varajases uuringufaasis, ühes teostuses mitte vähem kui umbes 25 mg/ml edasijõudnud teadusuuringutes või veel ühes teostuses mitte vähem kui umbes 100 mg/ml või veel ühes teostuses mitte vähem kui umbes 150 mg/ml. Valgumolekuli sisemised omadused on olulised valgulahuse füüsikalise-keemiliste omaduste, nt stabiilsuse, lahustuvuse, viskoossuse suhtes. Valdkonna asjatundja teab siiski, et on olemas lai valik abiaineid, mida võib kasutada lisanditena lõpliku valgupreparaadi omaduste soodsaks mõjutamiseks. Nende abiainet

5 kontsentratsioonidega preparaatide valmistamiseks. Nagu siin rõhutatud, võivad piisava antikehaannuse manustamiseks olla vajalikud lahustuvused > 100 mg/ml. Näiteks ei tohi antikeha lahustuvus olla vähem kui umbes 5 mg/ml varajases uuringufaasis, ühes teostuses mitte vähem kui umbes 25 mg/ml edasijõudnud teadusuuringutes või veel ühes teostuses mitte vähem kui umbes 100 mg/ml või veel ühes teostuses mitte vähem kui umbes 150 mg/ml. Valgumolekuli sisemised omadused on olulised valgulahuse füüsikalise-keemiliste omaduste, nt stabiilsuse, lahustuvuse, viskoossuse suhtes. Valdkonna asjatundja teab siiski, et on olemas lai valik abiaineid, mida võib kasutada lisanditena lõpliku valgupreparaadi omaduste soodsaks mõjutamiseks. Nende abiainet

10 hulka võivad kuuluda: (i) vedelad solvendid, kosolvendid (nt, alkoholid, nagu etanool); (ii) puhverained (nt fosfaat, atsetaat, tsitraat, aminohappelised puhvrid); (iii) suhkrud või suhkuralkoholid (nt sahharoos, trehhaloos, fruktoos rafinoos, mannitool, sorbitool, dekstraanid); (iv) pindaktiivsed ained (nt polüsorbaat 20, 40, 60, 80, poloksameerid); (v) isotoonilisuse modifitseerijad (nt soolad, nagu NaCl, suhkrud, suhkuralkoholid) ja (vi) teised (nt säilitusained, kelaativad ained, antioksüdandid, kelaativad materjalid (nt

15 EDTA), biolagunevad polümeerid, kandemolekulid (nt HSA, PEGs)).

Viskoossus on väga oluline parameeter antikeha tootmise ja antikeha töötlemise (nt diafiltratsiooni/ultrafiltratsiooni), pakendamisprotsesside (pumpamisaspektid, filtratsiooniaspektid) ja manustamise aspektidest (süstitavus, manustamine elegantsete süsteemidega). Väike viskoossus võimaldab suurema kontsentratsiooniga antikeha lahustamist vedelikus. See võimaldab sama annuse manustamist väiksemates mahtudes. Väikeste süstemahude eelis on väiksem valu süstimise ajal ja lahused ei pea ilmtingimata olema isotoonilised, et vähendada patsiendile süstimisel tekkivat valu. Antikeha viskoossus võib olla selline, et nihkekiirusel 100 (1/s) on antikehalahuse viskoossus vähem kui 200 mPa s, ühes teostuses vähem kui 125 mPa s, ühes teises

25 lahustamist vedelikus. See võimaldab sama annuse manustamist väiksemates mahtudes. Väikeste süstemahude eelis on väiksem valu süstimise ajal ja lahused ei pea ilmtingimata olema isotoonilised, et vähendada patsiendile süstimisel tekkivat valu. Antikeha viskoossus võib olla selline, et nihkekiirusel 100 (1/s) on antikehalahuse viskoossus vähem kui 200 mPa s, ühes teostuses vähem kui 125 mPa s, ühes teises

30 teostuses vähem kui 70 mPa s ja veel ühes teostuses vähem kui 25 mPa s või isegi vähem kui 10 mPa s.

B5.3. Tootmistõhusus

DVD-Ig, mida ekspresseeritakse tõhusalt imetajarakkudes, näiteks hiina hamstri munasarjarakkudes (CHO), valmistamiseks on ühe teostuse kohaselt vaja kaht monokloonset vanemantikeha, mida ekspresseeritakse tõhusalt imetajarakkudes.

- 5 Tootmissaagis stabiilses imetajarakus (st CHO) peaks olema suurem kui 0,5 g/l, eespool esitatud teostuse kohaselt 1 g/l ja veel ühes teostuses vahemikus umbes 2 kuni umbes 5 g/l või rohkem (Kipriyanov *et al.*, *Mol. Biotechnol.*, 12: 173-201 (1999); Carroll *et al.*, *Expert Opin Biol Ther.*, 4: 1821-1829 (2004)).

Antikehade ja Ig liitvalkude tootmist imetajarakkudes mõjutavad mitmed faktorid.

- 10 Ekspressioonivektori konstrueerimine tugevate promootorite, võimendajate ja selektiivsusemarkerite sisestamisega võib maksimeerida huvipakkuva geeni transkriptsiooni integreeritud vektori koopialt. Vektori sisestamissaitide, mis võimaldavad geeni suurel tasemel transkribeerida, identifitseerimine võib suurendada valgu ekspressiooni vektorilt (Wurm, F.M., *Nature Biotechnol.*, 22 (11): 1393-1398
- 15 (2004)). Lisaks mõjutavad antikeha tootmist raskete ja kergete ahelate tase ning mitmed valgu assambleerumis- ja sekretsiooniprotsessi etapid (Jiang *et al.*, *Biotechnol. Prog.*, 22 (1): 313-318 (2006)).

B6. Immunogeensus

Ravi-mAb manustamine võib tekitada teatud ulatuses immuunvastuse (st ravi-mAb vastu suunatud endogeensete antikehade moodustumine). Potentsiaalseid aineid, mis võivad indutseerida immunogeensust, peaks monokloonsete vanemantikehade valimisel analüüsima ja riski vähendamise meetmed tuleks kasutusele võtta, et optimeerida monokloonseid vanemantikehi enne DVD-Ig konstrueerimist. Hiire päritolu antikehade puhul ilmneb patsientidel suur immunogeensus. Hiire varieeruvat

- 25 ja inimese konstantset piirkonda sisaldavate kimäärsete antikehade valmistamine on järgmine loogiline samm raviantikehade immunogeensuse vähendamiseks (Morrison ja Schlom, „Recombinant Chimeric Monoclonal Antibodies”, 1. peatükk, „In Important Advances in Oncology”, 1990 (J.B. Lippincott Company, Philadelphia, USA, 1990) lk 3-18). Teisel juhul võib immunogeensust vähendada närilise CDR-järjestuste

ülekanamisel inimese antikeha raamistikku (ümberkujundamine/CDR-siirdamine/humaniseerimine), nagu kirjeldatavad raviantikeha puhul Riechmann *et al.*, *Nature*, 332: 323-327 (1988). Veel üht meetodit tähistatakse kui „pindamist” või „katmist”, milles alates närilise kergest ja raskest varieeruvast domeenist vahetatakse ainult pinnalt ligipäasetavad raamistikuaminohapped inimeste omadega, samas kui CDRi ning kaetud aminohapped jäävad närilise vanemantikeha päritolu (Roguska *et al.*, *Protein Eng.*, 9 (10): 895-904 (1996)). Teist tüüpi humaniseerimises siiratakse ühe tehnikaga kõigi CDRide asemele ainult „spetsiifilisust määravad piirkonnad” (SDR, ingl *specificity-determining region*), mida määratletakse CDRi jääkide alamkomplektina, mis osalevad antikeha seondumisel selle sihtmärgiga (Kashmiri *et al.*, *Methods*, 36 (1): 25-34 (2005)). See muudab vajalikuks nimetatud SDRide identifitseerimise antikeha-sihtmärki komplekside kättesaadavate kolmemõõtmeliste struktuuride analüüsi abil või antikeha CDR-jääkide mutatsioonianalüüsiga, et tuvastada, millised jäägid interakteeruvad sihtmärgiga. Teisel juhul võib täielikult inimese antikehadel võrreldes näriliste, kimäärsete või humaniseeritud antikehadega olla vähendatud immunogeensus.

Teine raviantikehade immunogeensusse vähendamise meetod on konkreetsete, tõenäoliselt immunogeensete järjestuste eemaldamine. Ühe lähenemisviisi kohaselt võib B-rakkude epitoope kaardistada ja immuuntuvastamise vältimiseks muuta pärast seda, kui esimese põlvkonna bioloogilisi omadusi on inimestes testitud ning ilmneb, et see on vastuvõetamatult immunogeenne. Ühe teise lähenemisviisi kohaselt kasutatakse potentsiaalsete T-raku epitoopide ennustamise ja eemaldamise meetodeid. MHC valkudega seondumise potentsiaaliga bioloogiliste ravimite peptiidsete järjestuste skaneerimiseks ja identifitseerimiseks on välja töötatud arvutiseeritud meetodid (Desmet *et al.*, *Proteins*, 58: 53-69 (2005)). Teisel juhul võib kasutada inimese dentriitrakkude-põhist meetodit CD4⁺ T-rakkude epitoopide identifitseerimiseks potentsiaalsetel valgulistel allergeenidel (Stickler *et al.*, *J. Immunother.*, 23: 654-660 (2000); Morrison ja Schlom, *Important Adv. Oncol.* (1990) lk 3-18; Riechmann *et al.* „Reshaping human antibodies for therapy”, *Nature*. 332: 323-327 (1988); Roguska *et al.*, „A comparison of two murine mAbs humanized by CDR-grafting and variable domain resurfacing”, *Protein Eng.*, 9: 895-904 (1996); Kashmiri *et al.*, „SDR grafting-

a new approach to antibody humanization”, *Methods*, 36 (1): 25-34 (2005); Desmet *et al.*, „Anchor profiles of HLA-specific peptides: analysis by a novel affinity scoring method and experimental validation”, *Proteins*, 58: 53-69 (2005); Stickler *et al.*, „CD4+ T-cell epitope determination using unexposed human donor peripheral blood mononuclear cells”, *J. Immunother.*, 23: 654-660 (2000)).

B7. Tõhusus *in vivo*

Soovitud *in vivo* tõhususega DVD-Ig molekuli valmistamiseks on oluline luua ja välja valida sarnase soovitud *in vivo* tõhususega mAbd, kui neid manustatakse kombineerituna. Siiski võib DVD-Igl mõnel juhul avalduda *in vivo* tõhusus, mida pole võimalik saavutada kahe erineva mAb kombinatsiooniga. Näiteks võib DVD-Ig viia kaks sihtmärki ligistikku, mis põhjustab aktiivsust, mida pole võimalik saavutada kahe erineva mAb kombinatsiooniga. Täiendavaid soovitud bioloogilisi funktsioone kirjeldatakse siin osas **B3**. Soovitud omadustega vanemantikehi võib DVD-Ig molekuli valida omaduste, nagu farmakokineetiline poolväärtusaeg ($t_{1/2}$); koes jaotumine; lahustuvad ja rakupinna sihtmärgid ning sihtmärgi kontsentratsiooni (lahustuv)/tiheduse (rakupinnal) alusel.

B8. Koes jaotumine *in vivo*

Soovitud *in vivo* koes jaotumisega DVD-Ig molekulide valmistamiseks tuleb ühe teostuse kohaselt valida sarnase soovitud *in vivo* koes jaotumise profiiliga vanem-mAbd. Teise võimalusena, duaal-spetsiifilise sihtimise strateegiale põhinedes, ei pruugi teistel juhtudel olla vajalik välja valida sarnase soovitud *in vivo* koes jaotumise profiiliga vanem-mAbsid kombinatsioonis manustamisel. Näiteks DVD-Ig puhul, milles üks seonduv koostisosa viib DVD-Ig konkreetsele saiti, tuues seeläbi teise seonduva koostisosa samasse sihtmärksaiti. Üks DVD-Ig seondumisspetsiifilisus võib näiteks sihtida kõhunääret (saarerakke) ja teine spetsiifilisus võib insuliini tootmise indutseerimiseks viia kõhunäärmesse GLP1.

B9. Isotüüp

Soovitud omadustega, sealhulgas muu hulgas isotüübi, efektorfunktsioonide ja ringlemispoolväärtusajaga DVD-Ig molekuli valmistamiseks valitakse välja vanem-mAb, millel on sobivad Fc-efektorfunktsioonid, olenevalt ravikasutusest ning soovitud terapeutilisest lõpptulemusest. Esineb viis peamist raske ahela klassi või isotüüpi, millest mõnedel on mitmeid alatüüpe, ning need määratlevad antikehamolekuli efektorfunktsioonid. Need efektorfunktsioonid paiknevad antikehamolekuli ühenduslüli piirkonnas, CH2 ja CH3 domeenides. Antikehamolekuli teistes osades asuvad jääkidel võib samuti olla mõju efektorfunktsioonidele. Fc-efektorfunktsioonidega ühenduslüli piirkond hõlmab: (I) antikehast-sõltuvat rakulist tsütotoksilisust (ADCC, ingl *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), (ii) komplemendi sidumist, aktivatsiooni ja komplemendist sõltuvat tsütotoksilisust (CDC, ingl *complement-dependent cytotoxicity*), (iii) antigeen-antikeha komplekside fagotsütoosi/kliirensit ning (iv) mõnel juhul tsütokiinide vabastamist. Nimetatud antikehamolekuli Fc-efektorfunktsioone vahendatakse läbi Fc-piirkonna ja komplekti klassispetsiifiliste rakupinnareseptorite interaktsioonide. IgG1 isotüübi antikehad on kõige aktiivsemad, samas kui IgG21 ja IgG41 on efektorfunktsioonid minimaalsed või puuduvad. IgG antikehade efektorfunktsioone vahendatakse läbi kolme struktuurselt homoloogse rakulise Fc-retseptori tüübi (ja alatüübi) (FcγR1, FcγR2 ja FcγR3). IgG1 nimetatud efektorfunktsioonid võib elimineerida alumises ühenduslüli piirkonnas (nt L234A, L235A) asuvate konkreetsete FcγR ja C1qga seondumiseks vajalike aminohappejääkide muteerimisega. Fc-piirkonna aminohappejäägid, eelkõige CH2-CH3 domeenid, määratlevad samuti antikehamolekuli ringlemispoolväärtusaega. Nimetatud Fc-funktsiooni vahendatakse läbi Fc-piirkonna ja neonataalse Fc-retseptori (FcRn) seondumise, mis vastutab antikehamolekuli happelistest lüsoosoomidest tagasi üldringlusse viimise eest.

See, kas mAb peaks olema aktiivse või inaktiivse isotüübiga, oleneb antikeha soovitud terapeutilisest lõpptulemusest. Mõned isotüüpide kasutamise ja soovitud terapeutilise lõpptulemuse näited esitatakse allpool:

1. Kui soovitud terapeutiline lõpptulemus on lahustuva tsütokiini funktsionaalne neutraliseerimine, siis võib kasutada inaktiivset isotüüpi.

2. Kui soovitud terapeutiline lõpptulemus on patogeense valgu kliirens, siis võib kasutada aktiivset isotüüpi.
3. Kui soovitud terapeutiline lõpptulemus on valguagregaatide kliirens, siis võib kasutada aktiivset isotüüpi.
- 5 4. Kui soovitud lõpptulemus on pinnaretseptori antagoniseerimine, siis võib kasutada inaktiivset isotüüpi (Tysabri, IgG4; OKT3®, muteeritud IgG1).
5. Kui soovitud lõpptulemus on sihtmärkrakkude elimineerimine, siis võib kasutada aktiivset isotüüpi (hertseptiin, IgG1 (ja võimendatud efektorfunktsioonidega) ning
6. Kui soovitud lõpptulemus on valkude ringlusest eemaldamine ilma CNSi
10 sisenemata, siis võib kasutada IgM isotüüpi (nt erinevate ringlevate Ab-peptiidide eemaldamine).

Vanem-mAb Fc efektorfunktsioone võib määrata mitmete valdkonnas teada *in vitro* meetoditega.

Nagu eelnevalt kirjeldatud, olenevad isotüübi valik ja seega efektorfunktsioonid
15 soovitud terapeutilisest lõpptulemusest. Juhtudel, kus soovitakse lihtsat ringleva sihtmärgi neutralisatsiooni, näiteks retseptor-ligand interaktsioonide blokeerimisega, ei ole efektorfunktsioonid vajalikud. Sellistel juhtudel on soovitavad antikeha isotüübid või mutatsioonid Fc-piirkonnas, mis elimineerivad efektorfunktsioonid. Teistel juhtudel, kus terapeutiliseks lõpptulemus on sihtmärkrakkude elimineerimine, näiteks
20 kasvajarakkude elimineerimine, on soovitavad isotüübid või mutatsioonid või Fc-piirkonna defukosüülimine, mis võimendavad efektorfunktsioone (Presta, L.G., *Adv. Drug Del. Rev.*, 58: 640-656 (2006); Satoh *et al.*, *Expert Opin. Biol. Ther.*, 6: 1161-1173 (2006). Sarnaselt, olenevalt ravikasutusest, võib ringleva antikehamolekuli ringlemispoolväärtusaega vähendada/pikendada antikeha-FcRn interaktsioonide
25 moduleerimisega, sisestades Fc-piirkonda spetsiifilised mutatsioonid (Dall'Acqua *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 281: 23514-23524 (2006); Petkova *et al.*, *Int. Immunol.*, 18: 1759-1769 (2006); Vaccaro *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103: 18709-18714 (2006).

Normaalse ravi-mAb erinevaid efektorfunktsioone mõjutavate mitmete jääkide kohta avaldatud informatsiooni peab DVD-Ig suhtes kinnitama. On võimalik, et DVD-Ig vormis võivad olla olulised täiendavad (erinevad) Fc-piirkonna jäägid, mis erinevad nendest, millel on identifitseeritud moduleeriv mõju monokloonse antikeha efektorfunktsioonidele.

Üldiselt on oleneb otsus, millised Fc efektorfunktsioonid on hädavajalikud lõplikus DVD-Ig vormis, haigusnäidustusest, ravisihtmärgist, soovitud terapeutilisest lõpptulemusest ja ohutuse seisukohast. Allpool on loetletud muu hulgas näitlikud sobivad raske ahela ja kerge ahela konstantsed piirkonnad: IgG1 - allotüüp: G1mz; IgG1 mutant - A234, A235; IgG2 - allotüüp: G2m(n-); Kapa - Km3 ja Lambda.

Fc retseptori ja C1q uuringud. Soovimatu võimaliku rakumembraanidel üleekspresseeritud sihtmärgiga kompleksi moodustuva antikeha põhjustatud antikeha-sõltuva rakuvahendatud tsütotoksilisuse (ADCC) ja komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse (CDC) võib tühistada (näiteks L234A, L235A) ühenduslüli-piirkonna muteerimisega. Nende asendatud aminohapete, mis esinevad mAb IgG1 ühenduslüli piirkonnas, puhul eeldatakse mAb vähenenud seondumist inimese Fc retseptoritega (kuid mitte FcRniga), kuna FcγRiga seondumine toimub arvatavasti IgG1 ühenduslüli piirkonna kattuvates saitides. See mAb omadus võib viia paranenud ohutusprofiilini metsiktüüpi IgGd sisaldavate antikehade suhtes. mAb seondumist inimese Fc retseptoritega võib tuvastada voolutsütomeetria katsetega rakuliinide (nt THP-1, K562) ja sellise disainitud CHO-rakuliini abil, mis ekspresseerib FcγRIIb-d (või teisi FcγRs-e). Võrreldes IgG1 monokloonsete kontrollantikehadega, ilmneb mAb vähenenud seondumine FcγRI ja FcγRIIaga, samas kui FcγRIIbga seandumisele mõju ei ole. C1q seondumine ning aktivatsioon antigeen/IgG immunokomplekside vahendusel algatab klassikalise komplemendi kaskaadi sellele järgnevate põletikuliste ja/või immunoregulatorsete vastustega. C1q IgGdel olev seandumissait paikneb IgG ühenduslüli piirkonna jääkide hulgas. C1q seondumist suureneva kontsentratsiooniga mAbdega hinnati C1q ELISAga. Tulemustest ilmneb, et eeldatu kohaselt ei ole mAb võimeline seonduma C1qga, võrrelduna seandumisega metsiktüüpi kontroll-IgG1ga.

Kokkuvõttes kaob L234A, L235A ühenduslüli mutatsiooniga mAb seondumine FcgRI, FcgRIIa ja C1qga, kuid see ei mõjuta mAb interaktsiooni FcgRIIbga. Nendest andmetest võib järeldada, et *in vivo* interakteerub mutantse Fcga mAb inhibitoorse FcgRIIbga normaalselt, kuid tõenäoliselt ei interakteeru aktiveerivate FcgRI ja FcgRIIa retseptoritega ega C1qga.

Inimese FcRn iga seondumine. Neonataalne retseptor (FcRn) vastutab IgG transpordi eest läbi platsenta ja IgG molekulide kataboolse poolväärtusaja kontrolli eest. Võib olla soovitatav suurendada antikeha lõplikku poolväärtusaega tõhususe suurendamiseks, annuse või manustamissageduse vähendamiseks või sihtmärgini jõudmise tõhustamiseks. Teisel juhul võib olla kasulik teha vastupidist, see tähendab vähendada antikeha lõplikku poolväärtusaega, et vähendada kogu keha mõjutamist või parandada sihtmärk-mittesihtmärk seondumise suhteid. IgG ja selle päästva retseptori, FcRni vahelise interaktsiooni modifitseerimine võimaldab IgG lõplikku poolväärtusaega suurendada või vähendada. Ringlevad valgud, sealhulgas IgG, kogutakse vedelfaasis kokku mikropinotsütoosiga konkreetsete, näiteks vaskulaarendoteeli rakkude poolt. IgG võib FcRnga seonduda endosoomides veidi happelistes tingimustes (pH 6,0-6,5) ja võib liikuda tagasi rakupinnale, kus see vabaneb peaaegu neutraalsetes tingimustes (pH 7,0-7,4). Fc-piirkonna seondumissaidi kaardistamisel FdRnil ilmnes, et kaks liikide vahel konserveerunud histidiini jääki, His310 ja His435, vastutavad selle interaktsiooni pH-sõltuvuse eest. Faagidisplei tehnoloogia abil identifitseeriti hiire Fc-piirkonna mutatsioon, mis suurendab seondumist FcRniga ja pikendab hiire IgG poolväärtusaega (vaadake Ghetie *et al.*, *Nature Biotechnol.*, 15 (7): 637-640 (1997)). Samuti on identifitseeritud Fc-piirkonna mutatsioonid, mis suurendavad inimese IgG sidumisafiinsust FcRnga pH väärtusel 6,0, kuid mitte 7,4 (vaadake Dall'Acqua *et al.*, *J. Immunol.*, 169 (9): 5171-5180 (2002)). Veel ühel juhul täheldati sarnast pH-sõltuvat seondumise suurenemist (kuni 27 korda) reesusmakaakide FcRn puhul ja selle tulemusel suurenes reesusmakaakide seerumi poolväärtusaeg kahekordselt võrrelduna vanem-IgGga (vaadake Hinton *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279 (8): 6213-6216 (2004)). Nendest avastustest järeldub, et antikehi sisaldavate ravimite plasma poolväärtusaega on võimalik pikendada Fc-piirkonna ja FcRni interaktsiooni modifitseerimisega. Sellele

vastupidiselt võivad Fc-piirkonna mutatsioonid, mis nõrgendavad interaktsiooni FcRniga, antikeha poolväärtusaega vähendada.

B10. Farmakokineetika (FK)

- Soovitud farmakokineetilise profiiliga DVD-Ig molekuli valmistamiseks valitakse ühes
- 5 teostuses välja sarnaselt soovitud farmakokineetiliste profiilidega vanem-mAbd. Üks aspekt on see, et immunogeenne vastus monokloonsetel antikehadele (st „HAHA”, ingl *human anti-human antibody response* - inimese inimese antikeha vastane vastus; „HACA”, ingl *human anti-chimeric antibody response* - inimese kimäärse antikeha vastane vastus) komplitseerib täiendavalt nende raviainete farmakokineetikat. Ühes
- 10 teostuses kasutatakse DVD-Ig molekulide konstrueerimiseks minimaalse või puuduva immunogeensusega monokloonseid antikehi, nõnda et saadud DVD-Igde immunogeensus on samuti minimaalne või puudub. Mõnede mAb FKd määravate tegurite hulka kuuluvad muu hulgas mAb sisemised omadused (VH aminohappejärjestus); immunogeensus; FcRniga seondumine ja Fc-funktsioonid.
- 15 Valitud monokloonsete vanemantikehade FK profiili võib hõlpsasti määrata närilistes, kuna FK profiil närilistes korreleerub hästi (või ennustab täpselt) monokloonsete antikehade FK profiiliga makaakidel ja inimestel
- Pärast soovitud FK tunnustega (ja teiste soovitud siin kirjeldatud funktsionaalsete omadustega) monokloonsete vanemantikehade väljavalimist konstrueeritakse DVD-Ig.
- 20 Kuna DVD-Ig molekulid sisaldavad kahest monokloonsest vanemantikehast pärinevat kaht antigeeniga seonduvat domeeni, hinnatakse ka DVD-Ig FK omadusi. Seega DVD-Ig FK omaduste määramisel võib kasutada FK analüüse, mille abil määratakse FK profiil, mis põhineb mõlema 2 monokloonsest vanemantikehast pärineva antigeeniga seonduva domeeni funktsionaalsusel. Määrata võib DVD-Ig FK profiili. DVD-Ig FK
- 25 profiili mõjutada võivate lisategurite hulka kuuluvad antigeeniga seonduva domeeni (CDR) orientatsioon, linkeri suurus ja Fc/FcRn interaktsioonid. Vanemantikehade FK tunnuseid võib hinnata järgmiste parameetrite analüüsiga: imendumine, jaotumine, metabolism ja eritumine.

Imendumine. Praegu manustatakse monokloonseid raviantikehi parenteraalseid teid kaudu (nt veenisiseselt [IV, ingl *intravenous*], nahaaluselt [SC, ingl *subcutaneous*] või lihasesiseselt [IM, ingl *intramuscular*]). mAb imendumine interstitsiaalsest ruumist süsteemsesse ringesse pärast SC või IM manustamist toimub peamiselt lümfiteid kaudu.

5 Pärast veresoonevälist manustamist võib absoluutne biosaadavus varieeruda küllastunud, eelsüsteemse, proteolüütilise lagundamise tulemusena. Tavaliselt ilmneb monokloonsete antikehade suurenevate annustega absoluutse biosaadavuse tõus tänu proteolüütilisele küllastumusele suuremate annuste puhul. mAb imendumisprotsess on tavaliselt üsna aeglane, kuna lümfivedelik voolab vaskulaarsüsteemi aeglaselt ja

10 imendumine toimub tundide kuni mitme päeva jooksul. Monokloonsete antikehade absoluutne biosaadavus pärast SC manustamist jääb üldiselt vahemikku 50% kuni 100%. DVD-Ig konstrukti sihitava transporti vahendava struktuuri puhul vere-aju barjääris (BBB, ingl *blood-brain barrier*) võib plasma ringlemisega vähendada tänu võimendatud rakkudevahelisele transpordile läbi vere-aju barjääri (BBB) KNS

15 kompartimenti, kus DVD-Ig vabastatakse, et interakteeruda selle teise antigeeni ära tundva saidi vahendusel.

Jaotumine. Pärast IV manustamist läbivad monokloonsed antikehad tavaliselt kahefaasilise seerumi (või plasma) kontsentratsiooni-aja profiili, alustades kiire jaotumise faasiga, millele järgneb aeglane elimineerimisfaas. Üldiselt kirjeldab seda

20 tüüpi farmakokineetilist profiili kõige paremini biekspponentsiaalne farmakokineetiline mudel. mAb jaotumise maht keskses kompartendis (V_c) on tavaliselt võrdväärne või veidi suurem kui plasma maht (2-3 liitrit). Konkreetne kahefaasiline muster seerumi (plasma) kontsentratsiooni-aja profiilis ei pruugi ilmned teiste parenteraalsete manustamisteedega, näiteks IM või SCga, kuna seerumi (plasma) jaotumise faasi

25 kontsentratsiooni-aja kõver on maskeeritud pika imendumisosaga. Paljud tegurid, sealhulgas füüsikalised-keemilised omadused, saitspetsiifiline ja sihtmärgile suunatud retseptor-vahendatud haare, koe sidumisvõime ning mAb annus, võivad mõjutada mAb biojaotumist. Mõned nendest teguritest võivad põhjustada mAb mittelineaarset biojaotumist.

Metabolism ja eritumine. Molekuli suuruse tõttu terviklikud monokloonsed antikehad neerude kaudu uriini ei eritu. Need inaktiveeritakse esmalt metaboolselt (nt kataboolselt). IgG-põhistel monokloonsel raviantikehadel jäävad poolestusajad tavaliselt tundide või 1-2 päeva kuni 20 päeva vahemikku. mAb elimineerimist võivad mõjutada paljud tegurid, sealhulgas muu hulgas afiinsus FcRn retseptori suhtes, mAb immunogeensus, mAb glükosüülimise määr, mAb vastupidavus proteolüüsile ja retseptor-vahendatu elimineerimine.

B11. Koe ristreaktiivsuse muster inimese ja *tox*-liikides

Identsest värvumismustrist võib järeldada, et potentsiaalset toksilisust inimeses võib hinnata *tox*-liikides. *Tox*-liigid on need loomaliigid, mille puhul on uuritud seostamata toksilisust.

Individuaalsed antikehad valitakse välja kahe kriteeriumi alusel: (1) antikeha sihtmärgi teadaoleva ekspressiooniga sobiv koe värvimine ja (2) sarnane kudede värvimismuster inimese *tox*-liikide samade elundite vahel.

1. kriteerium. Immuniseerimisel ja/või antikeha väljavalimisel kasutatakse tavaliselt rekombinantseid või sünteesitud antigene (valke, süsivesikuid või teisi molekule). Seondumine loodusliku paarilisega ja paralleelne sõelumine seostamata antigeenide suhtes on tihti osa raviantikehade sõelumisfiltrist. Siiski on sõelumine mitmete antigeenide vastu tihti ebapraktiline. Seega kasutatakse koe ristreaktiivsuse uuringuid inimese kudedega kõigist peamistest elunditest antikeha mistahes soovimatu seondumise välistamiseks.

2. kriteerium. Koe ristreaktiivsuse võrdlusuuringud inimese ja *tox*-liikide kudedega (reesumakaak, koer, tõenäoliselt närilised ja teised; testitakse samad 36 või 37 inimuuringutes testitud kude) aitavad valideerida *tox*-liikide väljavalimist. Külmutatud koelõikudega tehtavas tavalises koe ristreaktiivsuse uuringus võib raviantikehadel ilmnedu oodatud seondumine teadaoleva antigeeniga ja/või väiksemal määral seondumine kudedega, millest kumbki põhineb algtaseme interaktsioonidel (ebaspetsiifiline seondumine, algtasemel seondumine sarnaste antigeenidega,

algtasemel laengupõhised interaktsioonid jne). Igal juhul on kõige olulisemad toksikoloogilised loomaliigid need, millel esineb kõige suuremal määral kokkulangevusi inimese ja looma kudede seondumisel.

Koe ristreaktiivsuse uuringutes järgitakse sobivaid regulatoorseid juhiseid, sealhulgas
5 EC CPMP juhised III/5271/94 „Production and quality control of mAbs” ja USA
FDA/CBERi 1997. aastal avaldatud „Points to Consider in the Manufacture and Testing
of Monoclonal Antibody Products for Human Use”. Lahkamisel või biopsial saadud
inimese kudede kriolõigud (5 µm) fikseeriti ja kuivatati objektiklaasil. Koelõikude
peroksüdaasiga värvimine viiakse läbi avidiin-biotiin süsteemiga. FDA juhised „Points
10 to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for
Human Use”. Oluliste viidete hulka kuuluvad Clarke, J. (2004), Boon, L. (2002a),
Boon, L. (2002b), Ryan, A. (1999).

Koe ristreaktiivsuse uuringud viiakse sageli läbi kahes faasis, millest esimene faas
hõlmab ühelt inimdoonorilt saadud 32 koe (tavaliselt: neerupealiste, seedekulgla,
15 eesnäärme, põie, südame, skeletilihaste, vererakkude, neeru, naha, luuüdi, maksa,
selgroo, rinna, kopsu, põrna, väikeaju, lümfisõlme, munandite, ajukoore, munasarja,
harkelundi, käärsoole, kõhunäärme, kilpnäärme, endoteeli, kõrvalkilpnäärme, kusejuha,
silma, ajuripatsi, emaks, munajuha ja platsenta) kriolõike. Teises faasis tehakse täielik
ristreaktiivsuse uuringkolmelt mitesuguluses olevalt täiskasvanult saadud kuni 38
20 koega (sealhulgas neerupealiste, vere, veresoonte, luuüdi, väikeaju, suuraju,
emakakaela, söögitoru, silma, südame, neeru, jämesoole, maksa, kopsu, lümfisõlme,
rinna piimanäärme, munasarja, munajuha, kõhunäärme, kõrvalkilpnäärme, perifeerse
närv, ajuripatsi, platsenta, eesnäärme, süljenäärme, naha, peensoole, selgroo, põrna,
mao, vöötlihase, munandite, harkelundi, kilpnäärme, mandlite, kusepõie ja emaka).
25 Uuringud tehakse tavaliselt minimaalselt kahe annusega.

Raviantikeha (st testitav artikkel) ja kokkulangeva isotoobiga kontrollantikeha võivad
olla avidiin-biotiin kompleksi (ABC) tuvastamiseks biotinüleeritud; teiste
tuvastusmeetodite hulka kuuluvad tertsiarne antikeha tuvastamine FITC (või teisiti)

märgistatud testartikli tuvastamiseks või eelkompleksi moodustumine märgistatud inimesevastase IgG ja märgistamata testartikliga.

Lühidalt, lahkamisel või biopsial saadud inimese kudede krüolõigud (5 µm) fikseeriti ja kuivatati objektiklaasil. Koelõikude peroksüdaasiga värvimine viiakse läbi avidiin-
5 biotiin süsteemiga. Kõigepealt (juhul, kui kasutatakse eelkompleksi tuvastamissüsteemi) inkubeeritakse testartiklit sekundaarse biotinüleeritud inimesevastase IgGga ja lastakse moodustuda immunokompleksil. Immunokompleks testartikli lõppkontsentratsiooniga 2 ja 10 µg/ml lisatakse koelõikudele objektiklaasil ja
10 siis lastakse koelõikudel reageerida 30 minutit avidiin-biotiin-peroksüdaasi komplektiga. Seejärel lisatakse koe värvimiseks 4 minutiks DAB (3,3'-diaminobensidiin), peroksüdaasi reaktsiooni substraat. Antigeen-sefaroos kerakesi kasutatakse koelõikude positiivse kontrollina.

Mistahes spetsiifiline värvumine loetakse huvipakkuva sihtmärkantigeeni teadaoleva ekspressiooni alusel oodatud (nt antigeeni ekspressiooniga kooskõlas) või ootamatuks
15 reaktiivsuseks. Spetsiifiliseks loetud mistahes värvumisel hinnatakse intensiivsust ja sagedust. Antigeeni või seerumi konkurentsivõi blokeerimisuuringud võivad täiendavalt aidata tuvastada, kas ilmnenud värvumine on spetsiifiline või mittespetsiifiline.

Kui kaks väljavalitud antikeha vastavad valimiskriteeriumidele (sobiv koe värvimine,
20 kokkulangev värvumine inimese ja toksikoloogia loomaliikide spetsiifiliste kudede vahel) võib need valida DVD-Ig valmistamiseks.

Koe ristreaktiivsuse uuringut peab kordama DVD-Ig lõppkonstruktiga, kuid kuna nendes uuringutes järgitakse sama protokollit, nagu siin kirjeldatud, on neid keerukam hinnata, sest mistahes seondumine võib toimuda ükskõik kummaga kahest
25 vanemantikehast ning mistahes seletamatu seondumise peab kinnitama komplekssete antigeeni konkurentsiuuringutega.

On selge, et keerukas koe ristreaktiivsuse uuringute läbiviimine polüspetsiifilise molekuli, nagu DVD-Igga lihtsustub suurel määral kui kaks vanemantikeha valitakse

nõnda, et (1) puuduvad ootamatud koe ristreaktiivsused ning (2) esineb sobiv sarnasus koe ristreaktiivsuses vastavate inimese ja toksikoloogia loomaliikide kudede vahel.

B12. Spetsiifilisus ja selektiivsus

5 Soovitud spetsiifilisusega DVD-Ig molekuli valmistamiseks on vaja valmistada ning välja valida sarnase soovitud spetsiifilisuse ja selektiivsusega vanem-mAbd.

Spetsiifilisuse ja selektiivsuse seandumisuuringud DVD-Igga võivad olla keerukad nelja või enama seandumissaidi (kaks kummagi antigeeni kohta) tõttu. Lühidalt peab seandumisuuringutes, milles kasutatakse ELISAt, BIAcore'i, KinExAt või teisi DVD-Igga interakteerumise uuringuid, jälgima ühe, kahe või enama antigeeni seandumist 10 DVD-Ig molekuliga. Samas kui BIAcore tehnoloogiaga võib kindlaks teha järjestikuse, mitmete antigeenidega sõltumatu seandumise, traditsioonilised meetodid, sealhulgas ELISA, või modernsemad tehnikad, nagu KinExA, seda ei võimalda. Seega on iga vanemantikeha põhjalik iseloomustamine hädavajalik. Kui iga individuaalse antikeha spetsiifilisust on iseloomustatud, muutub DVD-Ig molekuli individuaalsete 15 seandumissaitide retentsiooni spetsiifilisuse kinnitamine oluliselt lihtsamaks.

On selge, et DVD-Ig spetsiifilisuse määramise keerukas läbiviimine lihtsustub olulisel määral, kui kaks vanemantikeha valitakse spetsiifilisuse alusel enne DVD-Igks kombineerimist.

Antigeen-antikeha interaktsioonide uuringutel on mitmeid vorme, sealhulgas mitmeid 20 klassikalise valk-valk interaktsiooni uuringud, kaasa arvatud ELISA (ingl *enzyme linked immunosorbent assay*), massispektromeetria, keemiline ristsidumine, SEC valguse hajumisega, tasakaaluline dialüüs, geelfiltratsioon, ultrafiltratsioon, geelkromatograafia, suure tsooni analüütiline SEC, mikropreparatiivne ultratsentrifuugimine (tasakaaluline sedimentatsioon), spektroskoopilised meetodid, 25 mikrokalorimeetriline tiitrimine, tasakaaluline sedimentatsioon (analüütilises ultratsentrifuugis), sedimentatsiooni kiirus (analüütilises tsentrifuugis), pinnaplasmonresonants (sealhulgas BIAcore). Oluliste viidete hulka kuuluvad „Current Protocols in Protein Science”, vol. 3, peatükid 19 ja 20, (Coligan *et al.*, toim) (John

Wiley ja Sons Inc.) ning selles sisalduvad viited ja „Current Protocols in Immunology”, (Coligan *et al.*, toim) (John Wiley ja Sons Inc.) ning nendes esitatud asjakohased viited.

Tsütokiinide vabastamine koguverre. mAb interaktsiooni inimese vererakkudega võib uurida tsütokiinide vabastamise analüüsis (Wing *et al.*, *Therapeutic Immunol.*, 2
5 (4): 183-190 (1995); „Current Protocols in Pharmacology“, (Enna *et al.*, toim) (John Wiley ja Sons Inc.); Madhusudan *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 10 (19): 6528-6534 (2004); Cox *et al.*, *Methods*, 38 (4): 274-282 (2006); Choi *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 31 (1): 94-106 (2001)). Lühidalt öeldes inkubeeritakse mAb erinevaid kontsentratsioone inimese koguverega 24 tundi. Testitav kontsentratsioon peaks katma laia ulatuse, sealhulgas
10 lõppkontsentratsioonid, mis mimikeerivad patsientide tavapäraseid veretasemeid (sealhulgas muu hulgas 100 ng/ml-100 µg/ml). Pärast inkubeerimist analüüsitakse supernatante ja rakulüsaate IL-1R , TNF- , IL-1b, IL-6 ja IL-8 olemasolu suhtes. mAb kohta koostatud tsütokiinide kontsentratsiooniprofiile võrreldakse inimese IgG negatiivse kontrolli ja LPS või PHA positiivse kontrolli jaoks koostatud profiilidega.
15 Nii rakkude supernatandist kui ka rakulüsaatidest saadud mAb puhul ilmnevaid tsütokiinide profiile võrreldakse inimese IgG kontrolli omaga. Ühes teostuses ei interakteeru monokloonne antikeha inimese vererakkudega spontaanse põletikutsütokiinide vabastamiseks.

Tsütokiinide vabastamise uuringud on DVD-Ig puhul keerukad nelja või enama
20 seondumissaidi (kaks kummagi antigeeni kohta) tõttu. Lühidalt öeldes mõõdetakse siin kirjeldatud tsütokiinide vabastamise uuringutega terve DVD-Ig molekuli mõju koguverele või teistele rakuüsteemidele, kuid nendega ei saa kindlaks teha, milline molekuli osa põhjustab tsütokiini vabanemise. Kui tsütokiini vabanemine on tuvastatud, tuleb kindlaks määrata DVD-Ig preparaadi puhtus, kuna mõned kaasapuhastuvad
25 rakukoostisosad võivad põhjustada tsütokiinide vabanemist. Kui puhtus ei ole oluline, tuleks mistahes jälgimise lihtsustamiseks kasutada DVD-Ig fragmenteerimist (sealhulgas muu hulgas Fc osa eemaldamine, seondumissaitide eraldamine jne), seondumissaitide mutageneesi või teisi meetodeid. On selge, et see keerukas teostus lihtsustub olulisel määral, kui kaks vanemantikeha valitakse tsütokiinide vabastamise
30 puudumise alusel *enne* DVD-Igks kombineerimist.

B13. Teiste toksikoloogilistes uuringutes kasutatud liikide vastane ristreaktiivsus

Ühes teostuses valitakse individuaalsed antikehad piisava ristreaktiivsusega sobivate *tox*-liikide, näiteks reesusmakaakide suhtes. Vanemantikehad peavad seonduma ortoloogsete liikide sihtmärgiga (st reesusmakaagi) ja avaldama sobivat vastust (modulatsioon, neutralisatsioon, aktivatsioon). Ühes teostuses peaks ristreaktiivsus (afiinsus/potents) ortoloogsete liikide sihtmärgi suhtes olema 10-kordne võrrelduna inimsihtmärgiga. Praktikas hinnatakse vanemantikehi mitmete liikide, sealhulgas nii hiire, roti, koera, pärdiku (ja teiste mitte-inimesest primaatide), kui ka haigusmudeli liikide (st lamba astmamudeli) suhtes. Vastuvõetav vanemantikehade ristreaktiivsus *tox*-liikide suhtes võimaldab täiendavate DVD-Ig toksikoloogiliste uuringute tegemist samas liigis. Sel põhjusel peaks kahel nimetatud monokloonsel antikehal olema vastuvõetav ristreaktiivsus tavapärase *tox*-liikide suhtes, võimaldades seega DVD-Ig toksikoloogiliste uuringute tegemist samas liigis.

Vanem-mAbd võib valida spetsiifiliste sihtmärkidega seonduvate ja valdkonnas hästi teada mAbde sortimendist. Nende hulka kuuluvad muu hulgas IL-1 , TNF-vastane antikeha (USA patent nr 6 258 562), IL-12-vastane ja/või IL-12p40-vastane antikeha (USA patent nr 6 914 128); IL-18-vastane antikeha (USA publikatsioon nr 2005/0147610 A1), C5-vastane, CBL-vastane, CD147-vastane, gp120-vastane, VLA-4-vastane, CD11a-vastane, CD18-vastane, VEGF-vastane, CD40L-vastane, CD-40-vastane (vaadake nt PCT publikatsioon nr WO 2007/124299) Id-vastane, ICAM-1-vastane, CXCL13-vastane, CD2-vastane, EGFR-vastane, TGF-beeta 2 vastane, HGF-vastane, cMet-vastane, DLL-4-vastane, NPR1-vastane, PLGF-vastane, ErbB3-vastane, E-selektiinivastane, Fact VII-vastane, Her2/neu-vastane, F gp-vastane, CD11/18-vastane, CD14-vastane, ICAM-3-vastane, RON-vastane, CD-19-vastane, CD80-vastane (vaadake nt PCT publikatsioon nr WO 2003/039486), CD4-vastane, CD3-vastane, CD23-vastane, beeta2-integriini vastane, alfa4beeta7-vastane, CD52-vastane, HLA DR vastane, CD22-vastane (vaadake nt USA patent nr 5 789 554), CD20-vastane, MIF-vastane, CD64-vastane (FcR), TCR-alfa-beeta vastane, CD2-vastane, Hep B-vastane, CA 125-vastane, EpCAM-vastane, gp120-vastane, CMV-vastane, gpIIbIIIa-vastane, IgE-vastane, CD25-vastane, CD33-vastane, HLA-vastane, IGF1,2-vastane,

IGFR-vastane, VNR integriini vastane, IL-1alfa-vastane, IL-1beta-vastane, IL-1 retseptori vastane, IL-2 retseptori vastane, IL-4-vastane, IL-4 retseptori vastane, IL5-vastane, IL-5 retseptori vastane, IL-6-vastane, IL-6R-vastane, RANKL, NGF, DKK, alphaVbeta3, IL-8-vastane, IL-9-vastane, IL-13-vastane, IL-13 retseptori vastane ja IL-23-vastane; IL-23p19-vastane; (vaadake Presta, L.G., „Selection, design, and engineering of therapeutic antibodies”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 116: 731-736 (2005) ja veebileheküljel <http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/antibodies.html>).

Vanem-mAbsid võib valida ka erinevate kasutamiseks, kliinilisteks uuringuteks või kliiniliseks kasutamiseks väljatöötamiseks heakskiidetud raviantikehade hulgast.

10 Nimetatud raviantikehade hulka kuuluvad muu hulgas rituksimaab (Rituxan®, IDEC/Genentech/Roche) (vaadake näiteks USA patent nr 5 736 137), kimäärne CD20-vastane antikeha, mis on heaks kiidetud mitte-Hodgkini lümfoomi raviks; HuMax-CD20, CD20-vastane, praegu väljatöötamisel firmas Genmab, CD20-vastane antikeha, mida kirjeldatakse USA patendis nr 5 500 362, AME-133 (Applied Molecular

15 Evolution), hA20 (Immunomedics, Inc.), HumaLYM (Intracel) ja PRO70769 (PCT publikatsioon nr WO 2004/056312 (PCT/US2003/040426) pealkirjaga „Immunoglobulin Variants and Uses Thereof“), trastusumaab (Herceptin®, Genentech) (vaadake näiteks USA patent nr 5 677 171), humaniseeritud Her2/neu-vastane antikeha, mis on heaks kiidetud rinnavähi raviks; pertusumaab (rhuMab-2C4, Omnitarg®),

20 praegu väljatöötamisel firmas Genentech; Her2-vastane antikeha, mida kirjeldatakse USA patendis nr 4 753 894; tsetuksimaab (Erbitux®, ImClone) (USA patent nr 4 943 533; PCT publikatsioon nr WO 96/40210), kimäärne EGFR-vastane antikeha mitmete vähkide kliinilistes uuringutes; ABX-EGF (USA patent nr 6 235 883), praegu väljatöötamisel firmas Abgenix-Immunex-Amgen; HuMax-EGFr (USA

25 seerianumbriga 10/172 317, avaldatud USA 2003/0091561, nüüd USA patent nr 7 247 301), praegu väljatöötamisel firmas Genmab; 425, EMD55900, EMD62000 ja EMD72000 (Merck KGaA) (USA patent nr 5 558 864; Murthy *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.*, 252 (2): 773-783 (1991)); ICR62 (Vähiuuringute Instituut) PCT publikatsioon nr WO 95/20045; 549-560 (1987); Rodeck *et al.*, *J. Cell Biochem.*, 35 (4): 315-320

30 (1987); Kettleborough *et al.*, *Protein Eng.*, 4 (7): Modjtahedi *et al.*, *J. Cell Biophys.*, 22 (1-3): 129-146 (1993); Modjtahedi *et al.*, *Br. J. Cancer*, 67 (2): 247-253 (1993);

Modjtahedi *et al.*, *Br. J. Cancer*, 73 (2): 228-235 (1996); Modjtahedi *et al.*, *Int. J. Cancer*, 105 (2): 273-280 (2003)); TheraCIM hR3 (YM Biosciences, Kanada ja Molekulaarimmunoloogia Keskus, Kuuba (USA patent nr 5 891 996; USA patent nr 6 506 883; Mateo *et al.*, *Immunotechnology*, 3 (1): 71-81(1997)); mAb-806 (Ludwigi-

5 nimeline Vähiuuringute Instituut, Memorial Sloan-Ketteringi vähikeskus) (Jungbluth *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100 (2): 639-644 (2003)); KSB-102 (KS Biomedix); MR1-1 (IVAX, Rahvusvaheline Vähiinstituut) (PCT publikatsioon nr WO 01/62931); ja SC100 (Scancell) (PCT publikatsioon nr WO 01/88138); alemtusumaab (Campath®, Millennium), humaniseeritud mAb, mis on praegu heaks kiidetud B-rakulise kroonilise

10 lümfotsütaarse leukeemia raviks; muromonaab-CD3 (Orthoclone OKT3®), CD3-vastane antikeha, mille töötas välja firma Ortho Biotech/Johnson & Johnson, ibritumomaab tiuksetaan (Zevalin®), CD20-vastane antikeha, mille töötas välja firma IDEC/Schering AG, gemtusumaab osogamitsiin (Mylotarg®), CD33-vastane (p67 valk) antikeha, mille töötas välja firma Celltech/Wyeth, alefatsept (Amevive®), LFA-

15 3 Fc-vastane liitmolekul, mille töötas välja firma Biogen, abtsiksimaab (ReoPro®), mille töötas välja firma Centocor/Lilly, basiliksimaab (Simulect®), mille töötas välja firma Novartis, palivisumaab (Synagis®), mille töötas välja firma Medimmune, infliksimaab (Remicade®), TNF-alfa-vastane antikeha, mille töötas välja firma Centocor, adalimumaab (Humira®), TNF-alfa-vastane antikeha, mille töötas välja

20 firma Abbott Laboratories, Humicade®, TNF-alfa-vastane antikeha, mille töötas välja firma Celltech, golimumaab (CNTO-148), täielikult inimese TNF-vastane antikeha, mille töötas välja firma Centocor, etanertsept (Enbrel®), p75 TNF retseptori Fc liitmolekul, mille töötas välja firma Immunex/Amgen, lenertsept, p55TNF retseptori Fc liitmolekul, mille töötas hiljuti välja firma Roche, ABX-CBL, CD147-vastane antikeha,

25 mida töötab välja firma Abgenix, ABX-IL8, IL8-vastane antikeha, mida töötab välja firma Abgenix, ABX-MA1, MUC18-vastane antikeha, mida töötab välja firma Abgenix, pemtumomaab (R1549, 90Y-muHMF1), MUC1-vastane, mida töötab välja Antisoma, Therex (R1550), MUC1-vastane antikeha, mida töötab välja firma Antisoma, AngioMab (AS1405), mida töötab välja firma Antisoma, HuBC-1, mida

30 töötab välja firma Antisoma, tioplatiin (AS1407), mida töötab välja firma Antisoma, Antegren® (natalisumaab), alfa-4-beeta-1-vastane (VLA-4) ja alfa-4-beeta-7-vastane

antikeha, mida töötab välja firma Biogen, VLA-1 mAb, VLA-1 integriini vastane antikeha, mida töötab välja firma Biogen, LTBR mAb, lümfotoksiini beeta-retseptori vastane (LTBR) antikeha, mida töötab välja firma Biogen, CAT-152, TGF- 2-vastane antikeha, mida töötab välja firma Cambridge Antibody Technology, ABT 874 (J695),

5 IL-12 p40-vastane antikeha, mida töötab välja firma Abbott Laboratories, CAT-192, TGF 1-vastane antikeha, mida töötavad välja firmad Cambridge Antibody Technology ja Genzyme, CAT-213, eotaksiin1-vastane antikeha, mida töötab välja firma Cambridge Antibody Technology, LymphoStat-B® Blys-vastane antikeha, mida töötavad välja firmad Cambridge Antibody Technology ja Human Genome Sciences Inc., TRAIL-

10 R1mAb, TRAIL-R1-vastane antikeha, mida töötavad välja firmad Cambridge Antibody Technology ja Human Genome Sciences, Inc., Avastin® bevatsisumaab, rhuMAB-VEGF, VEGF-vastane antikeha, mida töötab välja firma Genentech, HER retseptori perekonna vastane antikeha, mida töötab välja firma Genentech, koefaktorivastane (ATF, ingl Anti-Tissue Factor), koefaktorivastane antikeha, mida töötab välja firma

15 Genentech, Xolair® (omalisumaab), IgE-vastane antikeha, mida töötab välja firma Genentech, Raptiva® (efalisumaab), CD11a-vastane antikeha, mida töötavad välja firmad Genentech ja Xoma, MLN-02 antikeha (enne LDP-02), mida töötavad välja firmad Genentech ja Millennium Pharmaceuticals, HuMax CD4, CD4-vastane antikeha, mida töötab välja firma Genmab, HuMax-IL15, IL15-vastane antikeha, mida

20 töötavad välja firmad Genmab ja Amgen, HuMax-Inflam, mida töötavad välja firmad Genmab ja Medarex, HuMax-Cancer, heparanaas I vastane antikeha, mida töötavad välja firmad Genmab ja Medarex ning Oxford GcoSciences, HuMax-Lymphoma, mida töötavad välja firmad Genmab ja Amgen, HuMax-TAC, mida töötab välja firma Genmab, IDEC-131 ja CD40L-vastane antikeha, mida töötab välja firma IDEC

25 Pharmaceuticals, IDEC-151 (klenoliksimaab), CD4-vastane antikeha, mida töötab välja firma IDEC Pharmaceuticals, IDEC-114, CD80-vastane antikeha, mida töötab välja firma IDEC Pharmaceuticals, IDEC-152, CD23-vastane antikeha, mida töötab välja firma IDEC Pharmaceuticals, makrofaagine migratsioonifaktorivastased (MIF) antikehad, mida töötab välja firma IDEC Pharmaceuticals, BEC2, idiotüübivastane

30 antikeha, mida töötab välja firma ImClone, IMC-1C11, KDR-vastane antikeha, mida töötab välja firma ImClone, DC101, flk-1-vastane antikeha, mida töötab välja firma

ImClone, VE kadheriinivastased antikehad, mida töötab välja firma ImClone, CEA-Cide® (labetusumaab), kartsinoembrüonaalse antigeeni (CEA, ingl *carcinoembryonic antigen*) vastane antikeha, mida töötab välja firma Immunomedics, LymphoCide® (epratusumaab), CD22-vastane antikeha, mida töötab välja firma Immunomedics, AFP-Cide, mida töötab välja firma Immunomedics, MyelomaCide, mida töötab välja firma Immunomedics, LkoCide, mida töötab välja firma Immunomedics, ProstaCide, mida töötab välja firma Immunomedics, MDX-010, CTLA4-vastane antikeha, mida töötab välja firma Medarex, MDX-060, CD30-vastane antikeha, mida töötab välja firma Medarex, MDX-070, mida töötab välja firma Medarex, MDX-018, mida töötab välja firma Medarex, Osidem® (IDM-1) ja Her2-vastane antikeha, mida töötavad välja firmad Medarex ja Immuno-Designed Molecules, HuMax®-CD4, CD4-vastane antikeha, mida töötavad välja firmad Medarex ja Genmab, HuMax-IL15, IL15-vastane antikeha, mida töötavad välja firmad Medarex ja Genmab, CNTO 148, TNF -vastane antikeha, mida töötavad välja firmad Medarex ja Centocor/Johnson & Johnson, CNTO 15 1275, tsütokiinivastane antikeha, mida töötab välja firma Centocor/Johnson & Johnson, MOR101 ja MOR102, rakusisese adhesioonimolekuli-1 (ICAM-1, ingl *intercellular adhesion molecule-1*) vastased (CD54) antikehad, mida töötab välja firma MorphoSys, MOR201, fibroblastide kasvufaktori retseptori 3 (FGFR-3, ingl *fibroblast growth factor receptor 3*) vastane antikeha, mida töötab välja firma MorphoSys, Nuvion® 20 (visilisumaab), CD3-vastane antikeha, mida töötab välja firma Protein Design Labs, HuZAF®, gammainterferoonivastane antikeha, mida töötab välja firma Protein Design Labs, - 5 1-integriinivastane, mida töötab välja firma Protein Design Labs, IL-12-vastane, mida töötab välja firma Protein Design Labs, ING-1, Ep-CAM-vastane antikeha, mida töötab välja firma Xoma, Xolair® (omalisumaab) humaniseeritud IgE- 25 vastane antikeha, mille töötasid välja firmad Genentech ja Novartis, ning MLN01, beeta2-integriinivastane antikeha, mida töötab välja firma Xoma. Ühes teises teostuses kuuluvad ravimite hulka KRN330 (kiriin); huA33 antikeha (A33, Ludwigi-nimeline Vähiuuringute Instituut); CNTO 95 (alfa V integriinid, Centocor); MEDI-522 (alfa V 3 integriin, Medimmune); volotsiksimaab (alfa V 1 integriin, Biogen/PDL); inimese 30 mAb 216 (B-rakkude glükosüleeritud epitoop, NCI); BiTE MT103 (bispetsiifiline CD19 × CD3, Medimmune); 4G7 × H22 (bispetsiifiline BcellxFcgammaR1,

Medarex/Merck KGa); rM28 (bispetsiifiline CD28 × MAPG, Euroopa patent nr EP 1 444 268); MDX447 (EMD 82633) (bispetsiifiline CD64 × EGFR, Medarex); katumaksomaab (Removab) (bispetsiifiline EpCAM × CD3-vastane, Trion/Fres); ertumaksomaab (bispetsiifiline HER2/CD3, Fresenius Biotech); oregovomaab (OvaRex) (CA-125, ViRexx); Rencarex® (WX G250) (süsiniku anhüdraas IX, Wilex); CNTO 888 (CCL2, Centocor); TRC105 (CD105 (endogliin), Tracon); BMS-663513 (CD137 agonist, Bristol Myers Squibb); MDX-1342 (CD19, Medarex); siplisumaab (MEDI-507) (CD2, Medimmune); ofatumumaab (Humax-CD20) (CD20, Genmab); rituksimaab (Rituxan) (CD20, Genentech); veltusumaab (hA20) (CD20, Immunomedics); epratusumaab (CD22, Amgen); lumiliksimaab (IDEC 152) (CD23, Biogen); muromonaab-CD3 (CD3, Ortho); HuM291 (CD3 fc retseptor, PDL Biopharma); HeFi-1, CD30, NCI); MDX-060 (CD30, Medarex); MDX-1401 (CD30, Medarex); SGN-30 (CD30, Seattle Genentics); SGN-33 (lintusumaab) (CD33, Seattle Genentics); sanolimumaab (HuMax-CD4) (CD4, Genmab); HCD122 (CD40, Novartis); SGN-40 (CD40, Seattle Genentics); Campath1h (alemthusumaab) (CD52, Genzyme); MDX-1411 (CD70, Medarex); hLL1 (EPB-1) (CD74.38, Immunomedics); galiksimaab (IDEC-144) (CD80, Biogen); MT293 (TRC093/D93) (lõigatud kollageen, Tracon); HuLuc63 (CS1, PDL Pharma); ipilimumaab (MDX-010) (CTLA4, Bristol Myers Squibb); tremelimumaab (titsilimumaab, CP-675,2) (CTLA4, Pfizer); HGS-ETR1 (mapatumumaab) (DR4 TRAIL-R1 agonist, Human Genome Science /Glaxo Smith Kline); AMG-655 (DR5, Amgen); apomaab (DR5, Genentech); CS-1008 (DR5, Daiichi Sankyo); HGS-ETR2 (leksatumumaab) (DR5 TRAIL-R2 agonist, HGS); tsetuksimaab (erbituks) (EGFR, ImClone); IMC-11F8, (EGFR, ImClone); nimotusumaab (EGFR, YM Bio); panitumumaab (Vectabix) (EGFR, Amgen); salutumumaab (HuMaxEGFr) (EGFR, Genmab); CDX-110 (EGFRvIII, AVANT Immunotherapeutics); adekatumumaab (MT201) (Epcam, Merck); edrekolomaab (Panorex, 17-1A) (Epcam, Glaxo/Centocor); MORAb-003 (folaadi retseptor a, Morphotech); KW-2871 (gangliosiid GD3, Kyowa); MORAb-009 (GP-9, Morphotech); CDX-1307 (MDX-1307) (hCGb, Celldex); trastusumaab (Herceptin) (HER2, Celldex); pertusumaab (rhuMAb 2C4) (HER2 (DI), Genentech); apolisumaab (HLA-DR beeta ahel, PDL Pharma); AMG-479 (IGF-1R, Amgen); IGF-1R R1507-

vastane (IGF1-R, Roche); CP 751871 (IGF1-R, Pfizer); IMC-A12 (IGF1-R, ImClone); BIIB022 (IGF-1R, Biogen); Mik-beeta-1 (IL-2Rb (CD122), Hoffman LaRoche); CNTO 328 (IL6, Centocor); KIR (1-7F9)-vastane (tapjarakkude Ig-sarnane retseptor (KIR, ingl *Killer cell Ig-like Receptor*), Novo); Hu3S193 (Lewis (y), Wyeth, Ludwiginimeline Vähiuuringute Instituut); hCBE-11 (LTβR, Biogen); HuHMFG1 (MUC1, Antisoma/NCD); RAV12 (N-seoseline karbohüdraadi epitoop, Raven); CAL (paratüroidhormooniga seotud valk (PTH-rP (ingl *Parathyroid hormone-related protein*), California Ülikool); CT-011 (PD1, CureTech); MDX-1106 (ono-4538) (PD1, Medarex/Ono); MAb CT-011 (PD1, Curetech); IMC-3G3 (PDGFRα, ImClone);

10 bavituksimaab (fosfatidüülseriin, Peregrine); huJ591 (PSMA, Cornell Research Foundation); muJ591 (PSMA, Cornell Research Foundation); GC1008 (TGFβ (pan) inhibiitor (IgG4), Genzyme); infliksimaab (Remicade) (TNFα, Centocor); A27.15 (transferriini retseptor, Salk Institute, INSERM, PCT publikatsioon WO 2005/111082); E2.3 (transferriini retseptor, Salk Institute); bevatsisumaab (Avastin) (VEGF,

15 Genentech); HuMV833 (VEGF, Tsukuba Research Lab, PCT publikatsioon nr WO 2000/034337, Texase Ülikool); IMC-18F1 (VEGFR1, ImClone); IMC-1121 (VEGFR2, ImClone).

C. DVD-IgTM seonduvate valkude konstrueerimine

Mitmevalentne polüspsüüfiline duaalsete varieeruvate domeenide immunoglobuliinne

20 (DVD-IgTM) seonduv valk disainitakse nõnda, et kahest erinevat monokloonsest vanemantikehast pärit kaks erinevat kerge ahela varieeruvat domeeni (VL), millele järgneb kerge ahela konstantne domeen, ühendatakse rekombinantse DNA tehnikatega tandemina otse või lühikese linkeri kaudu. Sarnaselt sisaldab raske ahel kaht erinevat tandemina ühendatud raske ahela varieeruvat domeeni (VH), millele järgneb konstantne

25 domeen CH1 ja Fc-piirkond.

Varieeruvad domeenid võib saada rekombinantse DNA tehnikatega vanemantikehast, mis on valmistatud mistahes siin kirjeldatud meetoditega. Ühes teostuses on varieeruv domeen närilise raske või kerge ahela varieeruv domeen. Ühes teises teostuses on varieeruv domeen CDR-siiratud või humaniseeritud raske või kerge ahela varieeruv

domeen. Ühes teostuses on varieeruv domeen inimese raske või kerge ahela varieeruv domeen.

Ühes teostuses on esimene ja teine varieeruv domeen teineteisega ühendatud rekombinantse DNA tehnikate abil otse. Ühes teises teostuses on varieeruvad domeenid
 5 ühendatud linkerjärjestusega. Ühes teostuses on kaks varieeruvat domeeni ühendatud. Samuti võib ühendada kolm või rohkem varieeruvat domeeni otse või linkerjärjestusega. Varieeruvad domeenid võivad seonduda sama antigeeniga või võivad seonduda erinevate antigeenidega. Leiutisekohased DVD-Ig molekulid võivad sisaldada üht immunoglobuliini varieeruvat domeeni ja üht mitte-immunoglobuliini
 10 varieeruvat domeeni, näiteks retseptori ligandiga seonduv domeen, ensüümi aktiivne domeen. DVD-Ig molekulid võivad sisaldada ka kaht või enamat mitte-Ig domeeni.

Linkerjärjestus võib olla üksik aminohape või linkerpolüpeptiid, mis sisaldab kaht või enamat peptiidsidemetega ühendatud aminohappejääki. Ühes teostuses valitakse linkerjärjestus rühmast, kuhu kuuluvad GGGGSG (SEQ ID NO: 26), GGSGG (SEQ ID
 15 NO: 27), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 28), GGSGGGGSG (SEQ ID NO: 223), GGSGGGGSGS (SEQ ID NO: 29), GGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 30), GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO: 31), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 32), ASTKGP (SEQ ID NO: 33), ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID NO: 34), TVAAP (SEQ ID NO: 35), RTVAAP (SEQ ID NO: 224), TVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 36),
 20 RTVAAPSVFIFPP (SEQ ID NO: 225), AKTTPKLEEGEFSEAR (SEQ ID NO: 37), AKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO: 38), AKTTPKLG (SEQ ID NO: 39), SAKTTPKLG (SEQ ID NO: 40), SAKTTP (SEQ ID NO: 41), RADAAP (SEQ ID NO: 42), RADAAPT (SEQ ID NO: 43), RADAAAAGGPGS (SEQ ID NO: 44), RADAAAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 45),
 25 SAKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID NO: 46), ADAAP (SEQ ID NO: 47), ADAAPT (SEQ ID NO: 48), QPKAAP (SEQ ID NO: 49), QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID NO: 50), AKTTP (SEQ ID NO: 51), AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID NO: 52), AKTTAP (SEQ ID NO: 53), AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID NO: 54), GENKVEYAPALMALS (SEQ ID NO: 55), GPAKELTPLKEAKVS (SEQ ID NO: 56)
 30 ja GHEAAAVMQVQYPAS (SEQ ID NO: 57). Linkerjärjestuse valik põhineb mitmete

Fab molekulide kristallstruktuuride analüüsil. Fab või antikeha molekulaarstruktuuris on varieeruva ja CH1/CL konstantse domeeni vahel looduslik painduv linker. See looduslik linker sisaldab umbes 10-12 aminohappejääki, millele lisanduvad 4-6 jääki V domeeni C-terminaalsest otsast ja 4-6 jääki CL/CH1 domeeni N-terminaalsest otsast.

5 Siin kirjeldatud DVD-Igsid saab valmistada CLi või CH1 N-terminaalse otsa 5-6 aminohappejäägi või 11-12 aminohappejäägi abil DVD-Ig kerge ahela ja raske ahela linkerina. CL või CH1 domeeni N-terminaalse otsa jäägid, eelkõige esimesed 5-6 aminohappejääki, moodustavad lingukonformatsiooni tugevate sekundaarstruktuurideta ja võivad seega kahe varieeruva domeeni vahel toimida

10 painduvate linkeritena. CL või CH1 domeeni N-terminaalse otsa jäägid on varieeruvate domeenide looduslikud pikendused, kuna need on osa Ig järjestustest, ning seega minimeerivad suurel määral linkeritest ja ühenduslülidest potentsiaalselt tulenevat mistahes immunogeensust.

Teiste linkerjärjestuste hulka kuuluvad CL/CH1 domeeni mistahes pikkusega mistahes

15 järjestused, kuid mitte kõik CL/CH1 domeeni jäägid. Näiteks CL/CH1 domeenide esimesed 5-12 aminohappejääki; kerge ahela linkerid võivad pärineda C st või C st ja raske ahela linkerid võib saada mistahes isotüüpi CH1st, sealhulgas C 1, C 2, C 3, C 4, C 1, C 2, C , C ja C_μ. Linkerjärjestusi võib saada ka teistest valkudest, näiteks Ig-sarnastest valkudest (nt TCR, FcR, KIR); G/S-põhistest järjestustest; liigendpiirkonnast

20 pärit järjestustest ja teistest valkudest pärit teistest looduslikest järjestustest.

Ühes teostuses on konstantne domeen ühendatud kahe ühendatud varieeruva domeeniga rekombinantse DNA tehnikatega. Ühes teostuses on tandemina ühendatud raske ahela varieeruvaid domeene sisaldav järjestus ühendatud raske ahela konstantse domeeniga ja tandemina ühendatud kerge ahela varieeruvaid domeene sisaldav järjestus ühendatud

25 kerge ahela konstantse domeeniga. Ühes teostuses on konstantsed domeenid vastavalt inimese raske ahela konstantne domeen ja inimese kerge ahela konstantne domeen. Ühes teostuses on DVD raske ahel täiendavalt ühendatud Fc-piirkonnaga. Fc-piirkond võib olla natiivse järjestusega Fc-piirkond või Fc-piirkonna variant. Ühes teises teostuses on Fc-piirkond inimese Fc-piirkond. Ühes teises teostuses hõlmab Fc-piirkond

30 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE või IgDst pärinevat Fc-piirkonda.

Kõige eelistatumas teostuses kombineeritakse DVD-Ig molekuli moodustamiseks kaks raske ahela DVD polüpeptiidi ja kaks kerge ahela DVD polüpeptiidi. Üksikasjalik konkreetsete DVD-Ig molekulide, mis võivad seonduda spetsiifiliste sihtmärkantigeenidega, näiteks IL-1 ga, kirjeldus ja nende valmistamismeetodid esitatakse allpool näidete osas.

D. DVD-Ig seonduvate valkude valmistamine

Leiutisekohaseid DVD-Igga seonduvaid valke võib valmistada mistahes tehnikatega paljudest valdkonnas teadaolevatest, sealhulgas näiteks ekspresseerimisel peremeesrakkudest, kusjuures DVD-Ig raskeid ja DVD-Ig kergeid ahelaid kodeeriv(ad) ekspressioonivektor(id) transfekteeritakse peremeesrakku standardtehnikate abil. Terminit „transfekteerima“ mitmesugused vormid hõlmavad siin paljusid eri tehnikaid, mida kasutatakse tavaliselt eksogeense DNA sisestamiseks prokarüootsesse või eukarüootsesse peremeesrakku, nt elektroporatsioon, kaltsium-fosfaadi sadestamine, DEAE-dekstraani transfektsioon jms. Ehkki leiutisekohaseid DVD-Ig valke on võimalik ekspresseerida nii prokarüootsetes kui ka eukarüootsetes peremeesrakkudes, ekspresseeritakse DVD-Ig valke eukarüootsetes rakkudes, näiteks imetajate peremeesrakkudes, sest selliste eukarüootsete rakkude (ja eelkõige imetajarakkude) puhul on võrreldes prokarüootsete rakkudega suurem tõenäosus, et moodustub õigesti voltunud ja immunoloogiliselt aktiivne DVD-Ig valk.

Näitlikke leiutisekohaseid rekombinantseid antikehi ekspresseerivate imetajalt pärinevate peremeesrakkude hulka kuuluvad Hiina hamstri munasarja rakud (ingl *Chinese hamster ovary cells* - CHO-rakud) (sealhulgas DHFR-CHO-rakud, mida kirjeldavad Urlaub ja Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 4216-4220 (1980), mida kasutatakse DHFR selektiivsusemarkeriga, näiteks nagu kirjeldavad Kaufman ja Sharp, *J. Mol. Biol.*, 159: 601-621 (1982)), NS0 müeloomirakud, COS rakud, SP2 ja PER.C6 rakud. Kui DVD-Ig valke kodeerivad rekombinantsed ekspressioonivektorid sisestatakse imetaja peremeesrakkudesse, toodetakse DVD-Ig valke, kasvatades peremeesrakke sellise ajavahemiku jooksul, mis on piisav DVD-Ig valgu ekspressiooniks peremeesrakus või eelistatumalt DVD-Ig valgu sekretsiooniks

kasvusöötmesse, milles peremeesrakud kasvavad. DVD-Ig valgu saab kasvusöötimest isoleerida standardsete valgupuhastusmeetodite abil.

Näitlikus leiutisekohase DVD-Ig valgu rekombinantse ekspressiooni süsteemis sisestatakse DVD-Ig valgu rasket ahelat ja DVD-Ig valgu kerge ahelat kodeeriv rekombinantne ekspressioonivektor dhfr-CHO-rakkudesse kaltsiumfosfaat-vahendatud transfektsiooni teel. Rekombinantse ekspressioonivektoris on DVD-Ig valgu raske ja kerge ahela geenidest kumbki toimivalt seotud CMV võimendaja/AdMLP promotori regulaatorelementidega, et saavutada geenide transkriptsioon kõrgel tasemel. Rekombinantse ekspressioonivektoris on ka DHFR-geen, mis võimaldab vektoriga transfekteeritud CHO-rakkude selekteerimist metotreksaadiga selekteerimise/amplifitseerimise abil. Selekteeritud transformeeritud peremeesrakke kasvatatakse DVD-Ig valgu raskete ja kergete ahelate ekspressiooni võimaldamiseks ning terviklik DVD-Ig valg isoleeritakse kasvusöötimest. Rekombinantse ekspressioonivektori valmistamiseks, peremeesraku transfekteerimiseks, peremeesrakkude kasvatamiseks ja DVD-Ig valgu isoleerimiseks kasvusöötimest kasutatakse standardseid molekulaarbioloogilisi tehnikaid. Lisaks eelnevale puudutab leiutis meetodit leiutisekohase rekombinantse DVD-Ig valgu sünteesimiseks leiutisekohase peremeesraku kultiveerimisega sobivas kasvusöötmes kuni sünteesitakse leiutisekohane DVD-Ig valg. Meetod võib täiendavalt hõlmata DVD-Ig valgu isoleerimist kasvusöötimest.

DVD-Ig olulise omadusena võib seda valmistada ja puhastada samal moel nagu tavapärasest antikeha. DVD-Ig tootmise tulemusel saadakse homogeenne üksik peamine saadus, mille on soovitud duaalspetsiifiline aktiivsus, ilma mistahes järjestuse modifikatsioonideta konstantses piirkonnas või mistahes keemiliste modifikatsioonideta. Teised eelnevalt kirjeldatud meetodid, millega saab valmistada „bispetsiifilisi”, „polüspetsiifilisi” ja „polüspetsiifilisi mitmevalentseid” täispikki seonduvaid valke, ei võimalda saada üht peamist saadust, vaid viivad selle asemel assambleeritud inaktiivsete, monospetsiifiliste, polüspetsiifiliste, mitmevalentsete, täispikkade, erinevate seonduvate kombinatsiooniga seonduvate valkude segu rakusisese või sekreteeritud tootmiseni. Näiteks Milleri ja Presta (PCT publikatsioon nr

WO 2001/077342) kirjeldatud disaini alusel on rasketel ja kergete ahelatel 16 võimalikku kombinatsiooni. Järelikult on tõenäoliselt ainult 6,25% valgust soovitud aktiivses vormis ja mitte ainsa peamise saaduse või ainsa põhisaadusena võrrelduna ülejäänud 15 võimaliku kombinatsiooniga. Soovikohaste, täielikult aktiivses vormis

5 valkude eraldamine inaktiivsetest ja osaliselt aktiivsetest valgu vormidest standardsete kromatograafiliste meetoditega, mida tavaliselt kasutatakse suuremahulises tootmises, on veel demonstreerimata.

Üllatuslikult saab leiutisekohase „duaalspetsiifiliste mitmevalentsete täispikkade seonduvate valkude” disaini abil duaalse varieeruva domeeniga kerge ahela ja duaalse

10 varieeruva domeeniga raske ahela, mis assambleeruvad põhiliselt soovikohasteks „duaalspetsiifilisteks mitmevalentseteks täispikkadeks seonduvateks valkudeks”.

Vähemalt 50%, vähemalt 75% ja vähemalt 90% assambleerunud ning ekspresseeritud DVD-Ig molekulidest on soovikohased duaalspetsiifilised tetravalentsed valgud. See leiutise aspekt hõlmab eelkõige leiutise kaubanduslikku kasutust. Seega hõlmab leiutis

15 meetodit duaalse varieeruva domeeniga kerge ahela ja duaalse varieeruva domeeniga raske ahela ekspresseerimiseks ühes rakus, mille tulemusel saadakse ühe põhisaadusena „duaalspetsiifilise tetravalentse täispika seonduva valgu”.

Leiutis puudutab meetodit duaalse varieeruva domeeniga kerge ahela ja duaalse varieeruva domeeniga raske ahela ekspresseerimiseks ühes rakus, mille tulemusel

20 saadakse „põhisaadusena” „duaalspetsiifiline tetravalentne täispikk seonduv valk”, kusjuures „põhisaadus” moodustab rohkem kui 50% kogu assambleerunud valgust, mis sisaldab duaalse varieeruva domeeniga rasket ahelat ja duaalse varieeruva domeeniga kerget ahelat.

Leiutis puudutab meetodit duaalse varieeruva domeeniga kerge ahela ja duaalse varieeruva domeeniga raske ahela ekspresseerimiseks ühes rakus, mille tulemusel

25 saadakse ainsa „põhisaadusena” „duaalspetsiifiline tetravalentne täispikk seonduv valk”, kusjuures „põhisaadus” moodustab rohkem kui 75% kogu assambleerunud valgust, mis sisaldab duaalse varieeruva domeeniga rasket ahelat ja duaalse varieeruva domeeniga kerget ahelat.

Leiutis puudutab meetodit duaalse varieeruva domeeniga kerge ahela ja duaalse varieeruva domeeniga raske ahela ekspresseerimiseks ühes rakus, mille tulemusel saadakse ainsa „põhisaadusena” „duaalspetsiifiline tetravalentne täispikk seonduv valk”, kusjuures „põhisaadus” moodustab rohkem kui 90% kogu assambleerunud valgust, mis sisaldab duaalse varieeruva domeeniga rasket ahelat ja duaalse varieeruva domeeniga kergemat ahelat.

6. IL-1 ga seonduvate valkude ja seonduvaid valke tootvate rakuliinide valmistamine

Eelistatult avaldub leiutisekohastel IL-1 ga seonduvatel valkudel, sealhulgas IL-1 - vastastel antikehadel, suur võime vähendada või neutraliseerida IL-1 aktiivsust, nt hinnatuna valdkonnas tuntud mistahes *in vitro* ja *in vivo* analüüsiga. Eelistatult avaldub leiutisekohastel IL-1 ga seonduvatel valkudel ka suur võime vähendada või neutraliseerida IL-1 aktiivsust.

Eelistatud teostustes seondub seonduv valk või selle antigeeniga seonduv osa inimese IL-1 ga, kusjuures seonduv valk või selle antigeeniga seonduv osa dissotsieerub inimese IL-1 küljest pinnaplasmonresonantsiga määratud k_{off} -kiiruskonstandiga umbes $0,1 \text{ s}^{-1}$ või vähem või inhibeerib inimese IL-1 aktiivsust IC_{50} väärtusel umbes $1 \times 10^{-6} \text{ M}$ või vähem. Teisel juhul võib seonduv valk või selle antigeeniga seonduv osa inimese IL-1 küljest dissotsieeruda pinnaplasmonresonantsiga määratud k_{off} -kiiruskonstandiga umbes $1 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ või vähem või võib inhibeerida inimese IL-1 aktiivsust IC_{50} väärtusel umbes $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ või vähem. Teisel juhul võib seonduv valk või selle antigeeniga seonduv osa inimese IL-1 küljest dissotsieeruda pinnaplasmonresonantsiga määratud k_{off} -kiiruskonstandiga umbes $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ või vähem või võib inhibeerida inimese IL-1 aktiivsust IC_{50} väärtusel umbes $1 \times 10^{-8} \text{ M}$ või vähem. Teisel juhul võib seonduv valk või selle antigeeniga seonduv osa inimese IL-1 küljest dissotsieeruda pinnaplasmonresonantsiga määratud k_{off} -kiiruskonstandiga umbes $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ või vähem või võib inhibeerida inimese IL-1 aktiivsust IC_{50} väärtusel umbes $1 \times 10^{-9} \text{ M}$ või vähem. Teisel juhul võib seonduv valk või selle antigeeniga seonduv osa inimese IL-1 küljest dissotsieeruda

pinnaplasmonresonantsiga määratud k_{off} -kiiruskonstandiga umbes $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ või vähem või võib inhibeerida inimese IL-1 aktiivsust IC_{50} väärtusel umbes $1 \times 10^{-10} \text{ M}$ või vähem. Teisel juhul võib seonduv valk või selle antigeeniga seonduv osa inimese IL-1 küljest dissotsieeruda pinnaplasmonresonantsiga määratud k_{off} -kiiruskonstandiga umbes $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ või vähem või võib inhibeerida inimese IL-1 aktiivsust IC_{50} väärtusel umbes $1 \times 10^{-11} \text{ M}$ või vähem.

Konkreetsetes teostustes sisaldab seonduv valk raske ahela konstantset piirkonda, nagu IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM või IgD konstantne piirkond. Eelistatavalt on raske ahela konstantne piirkond IgG1 raske ahela konstantne piirkond või IgG4 raske ahela konstantne piirkond. Samuti võib antikeha sisaldada kerge ahela konstantset piirkonda, kas kerge kapa-ahela konstantset piirkonda või kerge lambda-ahela konstantset piirkonda. Eelistatavalt sisaldab antikeha kerge kapa-ahela konstantset piirkonda. Teise võimalusena võib antikeha osa olla näiteks Fab-fragment või üheaheelaline Fv-fragment.

Antikeha efektorfunktsiooni muutmiseks on valdkonnas teada Fc osa aminohappejääkide asendused (Winter *et al.*, USA patendid nr 5 648 260 ja nr 5 624 821). Antikeha Fc-osa vahendab mitmeid olulisi efektorfunktsioone, nt tsütokiinide induktsioon, ADCC, fagotsütoos, komplemendist sõltuv tsütotoksilisus (CDC) ning antikeha ja antigeen-antikeha komplekside poolväärtusaeg/kliirensi kiirus. Mõnel juhul on need efektorfunktsioonid raviantikehas soovitavad, kuid teistel juhtudel võivad olla ebavajalikud või isegi kahjulikud, olenevalt ravieesmärgist. Konkreetsetes inimese IgG isotüübid, eelkõige IgG1 ja IgG3, vahendavad ADCCd ning CDCd vastavalt Fc Rsiiga ja komplemendi C1qga seandumise kaudu. Neonataalsed Fc retseptorid (FcRn) on hädavajalikud antikehade ringlemispoolväärtusaega määravad koostisosad. Veel ühes teostuses asendatakse vähemalt üks aminohappejääk antikeha konstantses piirkonnas, näiteks antikeha Fc-piirkonnas, nõnda, et antikeha efektorfunktsioonid muutuvad.

Ühes teostuses puudutatakse märgistatud seonduvat valku, kusjuures leiutisekohane antikeha või antikeha osa tuletatakse või ühendatakse teise funktsionaalse molekuliga (nt teise peptiidi või valguga). Näiteks võib leiutisekohase märgistatud seonduva valguga

tuletada, sidudes leiutisekohase antikeha või antikeha osa (keemilise sidumise, geneetilise liitmise, mittekovalentse ühendamise teel või muul viisil) funktsionaalselt ühe või mitme teise molekulaarse üksusega, näiteks teise antikehaga (nt bispetsiifiline antikeha või diakeha), tuvastatava ainega, tsütotoksilise ainega, raviainega ja/või valgu
5 või peptiidiga, mis võib ühendada antikeha või antikeha osa mõne teise molekuliga (nt streptavidiini tuumikpiirkond või polühistidiini märgis).

Kasulike tuvastatavate ainete hulka, millega võib deriveerida seonduvat valku, näiteks leiutisekohast antikeha või antikeha osa, kuuluvad fluorestseeruvad ühendid. Näitlike fluorestseeruvate tuvastatavate ainete hulka kuuluvad fluorestsein,
10 fluorestseiinisotiotsüanaat, rodamiin, 5-dimetüülamiin-1-naftaleensulfonüülkloriid, fukoerütriin jms. Antikeha võib deriveerida tuvastatavate ensüümidega, näiteks aluseline fosfataas, mädarõika peroksüdaas, glükoosoksüdaas jms. Kui antikeha on tuvastatava ensüümiga deriveeritud, tuvastatakse ensüüm, lisades täiendavaid reaktiive, mida ensüüm kasutab tuvastatava reaktsioonisaaduse tekitamiseks. Näiteks saadakse
15 tuvastatava aine mädarõika peroksüdaasi juuresolekul vesinikperoksiidi ja diaminobensidiini lisamisel tulemus värviline tuvastatav reaktsioonisaadus. Samuti võib antikeha deriveerida biotiiniga ja tuvastada seda avidiini või streptavidiiniga seondumise kaudse mõõtmise teel.

Teises leiutisekohases teostuses puudutatakse kristallilist seonduvat valku. eelistatult
20 puudutab leiutis siin kirjeldatud terviklike IL-1 -vastaste antikehade ja nende fragmentide kristalle ja nimetatud kristalle sisaldavaid preparaate ning kompositsioone. Ühes teostuses on kristallilisel seonduval valgul *in vivo* pikem poolväärtusaeg kui seonduva valgu lahustuval teisikul. Ühes teises teostuses säilib seonduval valgul pärast kristallimist bioloogiline aktiivsus.

25 Leiutisekohast kristallilist seonduvat valku võib valmistada valdkonnas teadaolevate meetodite kohaselt ja nagu kirjeldatakse PCT publikatsioonis nr WO 02/072636.

Ühes teises leiutisekohases teostuses puudutatakse glükosüleeritud seonduvat valku, kus antikeha või selle antigeeniga seonduv osa sisaldab üht või enamat süsivesikujääki. Uutel *in vivo* valgusaadustel võib teha täiendava töötluse, mida teatakse

- translatsioonijärgse modifitseerimisena. Täpsemalt võib ensümaatilisel lisada suhkru(glükosüül)jäägid, protsessis, mida teatakse glükosüülimisena. Saadud kovalentselt ühendatud oligosahhariidide kõrvalahelaid sisaldavaid valke teatakse glükosüleeritud valkude või glükovalkudena.
- 5 Looduslikult esinevad antikehad on nii Fc-domeenis kui ka varieeruvus domeenis üht või enam süsivesikujääki sisaldavad glükovalgud. Fc-domeeni süsivesikujääkidel on oluline mõju Fc-domeeni efektordomeenidele ja minimaalne mõju antigeeniga seondumises või antikeha poolväärtusajale (Jefferis, R., *Biotechnol. Prog.*, 21: 11-16 (2005)). Seevastu võib varieeruva domeeni glükosüülimisel olla mõju antikeha
- 10 antigeeniga seondumise aktiivsusele. Varieeruva domeeni glükosüülimisel võib olla negatiivne mõju antikeha seondumisafiinsusele, ilmselt steriilise takistuse tõttu (Co *et al.*, *Mol. Immunol.*, 30: 1361-1367 (1993)), või selle tulemusel võib suurenda afiinsus antigeeni suhtes (Wallick *et al.*, *J. Exp. Med.*, 168: 1099-1109 (1988); Wright *et al.*, *EMBO J.*, 10: 2717-2723 (1991)).
- 15 Leiutise üks aspekt puudutab glükosüülimissaitide mutantide, milles seonduva valgu O- või N-seoseline glükosüülimissait on muteeritud, valmistamist. Valdkonna asjatundja võib nimetatud mutante valmistada standardsete üldtuntud tehnoloogiate abil. Leiutise teine eesmärk on glükosüülimissaidi mutandid, millel säilib bioloogiline aktiivsus, kuid on suurenenud või vähenenud seondumisaktiivsus.
- 20 Veel ühes teostuses on leiutisekohase antikeha või selle antigeeniga seonduva osa glükosüleerimine modifitseeritud. Näiteks võib valmistada aglükosüleeritud antikeha (st antikeha ei ole glükosüleeritud). Glükosüülimist võib muuta näiteks nõnda, et suureneb antikeha afiinsus antigeeni suhtes. Nimetatud süsivesinike modifikatsioone võib saada näiteks ühe või enama antikehajärjestuses oleva glükosüülimissaidi
- 25 muutmisega. Näiteks võib teha ühe või mitu aminohappeasendust, mis põhjustavad ühe või enama varieeruva piirkonna glükosüülimissaidi elimineerimise, mille tõttu ei toimu selles saidis glükosüülimist. Selline aglükosülatsioon võib suurendada antikeha afiinsust antigeeni suhtes. Nimetatud lähenemisviisi kirjeldatakse täpsemalt PCT publikatsioon nr WO 2003/016466 ja USA patentides nr 5 714 350 ning 6 350 861.

- Täiendavalt või teisel juhul võib valmistada leiutisekohase seonduva valgu, millel on muudetud tüüpi glükosülatsioon, näiteks hüpofukosüleeritud antikeha, millel on vähendatud hulk fukosüüljääke (vaadake Kanda *et al.*, *J. Biotechnol.*, 130 (3): 300-310 (2007)) või antikeha, millel on suurendatud hulk poolitatud GlcNAc struktuure. On
- 5 demonstreeritud, et sellised muudetud glükosüülimismustrid suurendavad antikehade ADCC võimet. Mainitud süsivesikumodifikatsioone võib saada näiteks antikeha ekspresseerimisega muudetud glükosüülimismehhanismiga peremeesrakus. Valdkonnas on kirjeldatud muudetud glükosüülimismehhanismiga rakke, mida võib kasutada peremeesrakkudena leiutisekohaste rekombinantsete antikehade
- 10 ekspresseerimiseks, et saada muudetud glükosülatsiooniga antikeha. Vaadake näiteks Shields *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 277: 26733-26740 (2002); Umana *et al.*, „Engineered glycoforms of an antineuroblastoma IgG1 with optimized antibody-dependent cellular cytotoxic activity”, *Nat. Biotechnol.*, 17: 176-180 (1999), samuti Euroopa publikatsiooni nr EP 1 176 195; PCT publikatsiooni nr WO 03/035835 ja WO 99/54342.
- 15 Valgu glükosüleerimine oleneb huvipakkuva valgu aminohappejärjestusest aga ka peremeesrakust, milles valku ekspresseeritakse. Erinevad organismid võivad toota erinevaid glükosüülimisensüüme (nt glükosüültransferaase ja glükosidaase) ja neil võivad olla erinevad võimalikud substraadid (nukleotiidsuhkrud). Nimetatud tegurite tõttu võib valkude glükosüülimismuster ja glükosüüljääkide koostis erineda olenevalt
- 20 peremeessüsteemist, milles konkreetset valku ekspresseeritakse. leiutises kasulike glükosüüljääkide hulka kuuluvad muu hulgas, glükoosi-, galaktoosi-, mannoosi-, fukoosi-, *n*-atsetüülglükoosamiini- ja siaalhappejäägid. Eelistatult sisaldab glükosüleeritud seonduv valk glükosüüljääke nõnda, et glükosüülimismuster on inimesest pärit.
- 25 Valdkonna asjatundjad teavad, et valgu glükosüülimise muutmine võib põhjustada valgu omaduste muutumist. Näiteks võib mikroorganismist peremehes, nagu pärmis, toodetud ja pärmi endogeense raja vahendusel glükosüleeritud ravivalgu toime väheneda võrrelduna sama, imetajarakus, näiteks CHO-rakuliinis, ekspresseeritud valgu omaga. Samuti võivad nimetatud glükovalgud inimeses olla immunogeensed ja
- 30 neil võib *in vivo* manustamisel ilmnedu vähenenud poolväärtusaeg. Spetsiifilised

inimeses ja teistes loomades olevad retseptorid võivad ära tunda spetsiifilisi glükosüülijääke ja soodustada valgu kiiret kliirensit vereringest. Teiste kõrvaltoimete hulka võivad kuuluda muutused valgu voltumises, lahustuvuses, proteaaside tundlikkuses, liikumises, transpordis, kompartmentalisatsioonis, sekretsioonis, teiste

5 valkude või faktorite poolt äratundmises, antigeensuses või allergeensuses. Selle kohaselt võib raviarst eelistada spetsiifilise koostise ja glükosüülimismustriga ravivalgu, näiteks glükosüülimiskoostise ja -mustriga, mis on identne või vähemalt sarnane sellega, mida toodetakse inimese rakkudes või soovitud ravialusest looma liigispetsiifilistes rakkudes.

10 Peremeesrakuga võrreldes erinevate glükosüleeritud valkude ekspresseerimise võib saavutada peremeesraku geneetilise modifitseerimisega nõnda, et see ekspresseeriks heteroloogseid glükosüülimisensüüme. Asjatundja võib valdkonnas tuntud tehnikate abil valmistada antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi, millel avaldub inimese valgule omane glükosüleerimine. Näiteks on geneetiliselt muudetud pärmiliine, et need

15 ekspresseeriks mittelooduslikult esinevaid glükosüülimisensüüme nõnda, et nendes pärmiliinides toodetud glükosüleeritud valkudel (glükovalkudel) avaldub loomarakkudega, eelkõige inimese rakkudega, identne valkude glükosüleerimine (USA publikatsioonid nr 2004/0018590 ja 2002/0137134).

Lisaks seonduvatele valkudele puudutab see leiutis idiotüübivastaseid (Id-vastaseid)

20 antikehi, mis on spetsiifilised nimetatud leiutisekohaste seonduvate valkude suhtes. Id-vastane antikeha on antikeha, mis tunneb ära unikaalsed determinandid, mis on tavaliselt liidetud teise antikeha antigeeniga seonduva piirkonnaga. Id-vastast antikeha võib valmistada looma immuniseerimisega seonduva valgu või selle CDRi sisaldava piirkonna abil. Immuniseeritud looma organism tunneb ära immuniseeriva antikeha

25 idiotüüpsed determinandid, reageerib nendele ja sünteesib Id-vastase antikeha. On selge, et võib olla lihtsam valmistada idiotüübivastaseid antikehi kahe või enama DVD-Ig molekuli ühendatud vanemantikeha jaoks ja kinnitada seondumisuuringuid valdkonnas üldteada meetoditega (nt BIAcore, ELISA), et üle kontrollida, kas kummagi vanemantikeha idiotüübi spetsiifilised idiotüübivastased antikehad tunnevad ära

30 idiotüübi (nt antigeeni seondumissaidi) ka DVD-Ig kontekstis. DVD-Ig iga kahe või

- enama antigeeni seondumissaidi-spetsiifilised idiotüübivastased antikehad on ideaalsed reaktiivid inimese DVD-Ig DVD-Ig kontsentratsioonide mõõtmisel patsiendi seerumis. Näiteks võib DVD-Ig kontsentratsioonianalüüsi teha ELISA kihilise analüüsi vormis, esimese antigeeniga seonduva piirkonna vastase antikehaga, mis on kaetud tahkele
- 5 faasile (nt BIAcore kiip, ELISA plaat jne), mis hõlmab loputamist loputuspuhvriga, inkubeerimist seerumiprooviga, veel üht lopusetappi ja lõpuks inkubeerimist teise, idiotüübivastase teise antigeeni seondumissaidi vastase antikehaga, mis on märgistatud ensüümiga seondumisreaktsiooni kvantifitseerimiseks. Ühes teostuses, rohkem kui kahe erineva seondumissaidiga DVD-Ig puhul, kahe välise seondumissaidi (kõige
- 10 distaalsemad ja proksimaalsemad konstantsest piirkonnast) vastased idiotüübivastased antikehad mitte ainult ei aita määrata DVD-Ig kontsentratsiooni inimese seerumis, vaid illustreerivad molekuli *in vivo* terviklikkust. Iga Id-vastast antikeha võib kasutada ka „immunogeenina”, et indutseerida immuunvastust veel teiseski loomas, valmistades sel moel niinimetatud Id-vastase antikeha vastase antikeha.
- 15 Lisaks mõistavad valdkonna asjatundjad, et huvipakkuvat valku võib ekspresseerida geneetiliselt mitmete glükosüülivate ensüümide ekspresseerimiseks disainitud peremeesrakkude raamatukogu abil nõnda, et raamatukokku kuuluvad peremeesrakud toodavad huvipakkuvat valku erinevate glükosüülimismustritega. Asjatundja võib seega valida ja isoleerida huvipakkuva valguga, millel on konkreetsed uudsed
- 20 glükosüülimismustrid. Eelistatult avalduvad konkreetse uudse glükosüülimismustriga valitud valgul paranenud või muudetud bioloogilised omadused.

7. IL-1 ga seonduvate valkude kasutus

- Tänu nende omadusele seonduda inimese IL-1 ga võib leiutisekohaseid IL-1 ga seonduvaid valke või nende antigeeniga seonduvaid osi kasutada IL-1 tuvastamiseks
- 25 (nt bioloogilises proovis, näiteks seerumis või plasmas) tavapärase immunoanalüüsi, näiteks ensüüm-seotud immunosorbentanalüüside (ELISA), radioimmunoanalüüsi (RIA) või koe immunohistokeemilist analüüsi abil. Leiutiskirjeldus puudutab bioloogilises proovis IL-1 tuvastamise meetodit, mis hõlmab bioloogilise proovi kokkupuutesse viimist leiutisekohase seonduva valguga või selle antigeeniga seonduva

- osaga ja IL-1 ga seondunud seonduva valgu (või antigeeniga seonduva osa) või seondumata seonduva valgu (või antigeeniga seonduva osa) tuvastamist, et seeläbi tuvastada IL-1 bioloogilises proovis. Seonduv valk on märgistatud otseselt või kaudselt tuvastatava ainega, et hõlbustada seondunud või seondumata antikeha
- 5 tuvastamist. Sobivate tuvastatavate ainete hulka kuuluvad mitmed ensüümid, prosteetilised rühmad, fluorestsentsmaterjalid, luminesstsentsmaterjalid ja radioaktiivsed materjalid. Sobivate ensüümide näidete hulka kuuluvad mädarõika peroksüdaas, aluseline fosfataas, -galaktosidaas või atsetüülkoliinesteraas; sobivate proteesrühma komplekside hulka kuuluvad streptavidiin/biotiin ja avidiin/biotiin;
- 10 sobivate fluorestsentsmaterjalide hulka kuuluvad umbelliferoon, fluorestsein, fluorestseiniisotiotsüanaat, rodamiin, diklorotriasiinüülamiinfluorestsein, dansüülkloriid või fukoerütriin; luminesstsentsmaterjal on näiteks luminool ning sobivate radioaktiivsete materjalide hulka kuuluvad ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho või ^{153}Sm .
- 15 Teise võimalusena seonduva valgu märgistamisele võib bioloogilistes vedelikes inimese IL-1 analüüsida konkureeriva immunoanalüüsiga rhIL-1 standardite abil, mis on märgistatud tuvastatava ainega, ja märgistamata inimese IL-1 ga seonduva valguga. Selles analüüsis kombineeritakse bioloogilises proovis märgistatud rhIL-1 standardid ja inimese IL-1 ga seonduv valk ning määratakse märgistamata antikehaga
- 20 seondunud märgistatud rhIL-1 standardi kogus. Inimese IL-1 kogus bioloogilises proovis on pöördvõrdeline IL-1 ga seonduva valguga seondunud märgistatud rhIL-1 standardi kogusega. Sarnaselt võib inimese IL-1 analüüsida ka bioloogilistes vedelikes konkureeriva immunoanalüüsiga rhIL-1 standardite abil, mis on märgistatud tuvastatava ainega, ja märgistamata inimese IL-1 ga seonduva valguga.
- 25 Leiutisekohased seonduvad valgud ja IL-1 ga seonduvad osad võivad eelistatavalt neutraliseerida inimese IL-1 aktiivsuse nii *in vitro* kui *in vivo*. Seega võib nimetatud leiutisekohaseid seonduvaid valke ja nende IL-1 ga seonduvaid osi kasutada inimese IL-1 aktiivsuse inhibeerimiseks, nt inimese IL-1 sisaldavas rakukultuuris, inimesest ravialustes või teistes imetajatest ravialustes, kellel esineb IL-1 , millega leiutisekohane
- 30 antikeha ristreegerib. Ühes teostuses puudutab leiutis inimese IL-1 aktiivsuse

5 inhibeerimise meetodit, mis hõlmab inimese IL-1 kokkupuutesse viimist leütisekohase IL-1 ga seonduva valguga või selle seonduva osaga nõnda, et inimese IL-1 aktiivsus inhibeeritakse. Näiteks võib lisada rakukultuuri, mis sisaldab või arvatavasti sisaldab inimese IL-1 , kasvusöötmesse leütisekohase IL-1 ga seonduva valgu või selle seonduva osa kultuuris inimese IL-1 aktiivsuse inhibeerimiseks.

Ühes teises teostuses pakutakse leütisega välja meetod inimese IL-1 aktiivsuse vähendamiseks ravialusel, eelistatavalt ravialusel, kes põeb haigust või häiret, milles IL-1 aktiivsus on kahjulik. Leütisega pakutakse välja meetodid IL-1 aktiivsuse vähendamiseks nimetatud haigust või häiret põdeval ravialusel, kusjuures meetod 10 hõlmab ravialusele leütisekohase antikeha või antikeha osa manustamist nõnda, et IL-1 aktiivsus ravialusel väheneb. Eelistatult on IL-1 inimese IL-1 ja ravialune on inimesest ravialune. Teise võimalusena võib ravialune olla imetaja, kes ekspresseerib IL-1 , millega leütisekohane antikeha seondub. Veel võib ravialune olla imetaja, kellesse on sisestatud IL-1 (nt IL-1 manustamisega või IL-1 transgeeni 15 ekspresseerimisega). Leütisekohast IL-1 ga seonduvat valku võib manustada inimesest ravialusele raviotstarbel. Samuti võib leütisekohast seonduvat valku manustada mitteinimesest imetajale, kes ekspresseerib IL-1 , millega antikeha võib seonduda, veterinaarsel raviotstarbel või kui inimese haiguse loomudelile. Mis puudutab viimati mainitud, võivad need loomudelid olla kasulikud leütisekohaste 20 antikehade terapeutilise tõhususe hindamisel (nt annuste ja manustamisrežiimi testimiseks).

Siin kontekstis hõlmab termin „häire, mille puhul on IL-1 aktiivsus kahjulik“ 25 haiguseid või teisi häireid, mida põdevatel ravialustel on ilmnenud või kahtlustatakse, et IL-1 on kas vastutav häire patofüsioloogia eest või on tegur, mis soodustab häire süvenemist. Seega on häire, milles on IL-1 aktiivsus kahjulik, selline, mille puhul eeldatakse IL-1 aktiivsuse vähendamisel sümptomite leevenemist ja/või haiguse progresseerumise peatumist. Sellised tervisehäired saab teha kindlaks näiteks IL-1 suurenenud kontsentratsiooni järgi tervisehäirega ravialuse bioloogilises vedelikus (nt IL-1 suurenenud kontsentratsioon ravialuse seerumis, plasmas, sünoviaalvedelikus 30 jne), mille saab tuvastada näiteks eespool kirjeldatud IL-1 -vastase antikeha abil.

Leiutisekohaste antikehadega ravitavate häirete mittepiiravate näidete hulka kuuluvad häired, mida kirjeldatakse järgmises osas, mis puudutab leiutisekohaste antikehade ravimkompositsioone.

- Leiutiskirjeldusekohased DVD-Igd võivad seonduda ainult IL-1 ga või paljude antigeenidega (nt inimese IL-1 ga ja mõne teise antigeeniga, mis ei ole IL-1). Seega võib DVD-Ig blokeerida või vähendada inimese IL-1 aktiivsust ja mõne teise sihtmärkantigeeni aktiivsust. Nimetatud teiste sihtmärkantigeenide hulka võivad kuuluda lahustuvad sihtmärgid (nt It-1) ja rakupinna retseptoritest sihtmärgid (nt VEGFR, EGFR).
- 10 Mainitud teiste antigeenide hulka kuuluvad muu hulgas avalikes andmebaasides esitatud sihtmärgid, kusjuures andmebaasid hõlmavad neid, mis on kättesaadavad internetis ja lisatud siia viidetega. Nende sihtmärkide andmebaaside hulka kuuluvad:
- Ravisihtmärgid (<http://xin.cz3.nus.edu.sg/group/cjttd/ttd.asp>);
- Tsütokiinid ja tsütokiinide retseptorid (<http://www.cytokinewebfacts.com/>,
15 <http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi> ja
http://cmbi.bjmu.edu.cn/cmbidata/cgf/CGF_Database/cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/indexR.html);
- Kemokiinid (<http://cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/CK/Chemokine.html>);
- 20 Kemokiinide retseptorid ja GPCRid (<http://csp.medic.kumamoto-u.ac.jp/CSP/Receptor.html>, <http://www.gpcr.org/7tm/>);
- Olfaktoorsed retseptorid
(<http://senselab.med.yale.edu/senselab/ORDB/default.asp>);
- Retseptorid (<http://www.iuphar-db.org/iuphar-rd/list/index.htm>);
- 25 Sihtmärkvähid (<http://cged.hgc.jp/cgi-bin/input.cgi>);

Sekreteeritavad valgud potentsiaalsete antikeha sihtmärkidena
(<http://spd.cbi.pku.edu.cn/>);

Valgukinaasid (<http://spd.cbi.pku.edu.cn/>) ning

Inimese CD markerid

- 5 (http://content.labvelocity.com/tools/6/1226/CD_table_final_locked.pdf) and
(Zola *et al.*, „CD molecules 2005: human cell differentiation molecules”,
Blood, 106: 3123-3126 (2005)).

DVD-Igd on kasulikud raviainetena samal ajal kahe või enama erineva sihtmärgi, st
inimese IL-1 ja ühe või enama teise sihtmärkantigeeni, mis ei ole IL-1 ,
10 blokeerimiseks, et võimendada tõhusust/ohutust ja/või suurendada patsiendi kaitset.
Selliste sihtmärkide hulka võivad kuuluda lahustuvad sihtmärgid (TNF) ja rakupinna
retseptoritest sihtmärgid (VEGFR ja EGFR).

Lisaks võib leiutisekohaseid DVD-Igside kasutada koospetsiifiliseks
kohaletoimetamiseks (sihtides koemarkerit ja haiguse vahendajat võimendatud
15 kohaliku FK ning seega suurema tõhususe ja/või väiksema toksilisuse saavutamiseks),
sealhulgas rakusiseseks kohaletoimetamiseks (sihtides endotsüteerivat retseptorit või
rakusisest molekuli), kohaletoimetamist ajju (sihtides transferriini retseptorit ja KNS
haiguse vahendajat, et ületada vere-aju barjääri). DVD-Igd võib kasutada ka
kandevalguna antigeeni viimiseks konkreetesse asukohta, seondudes selle antigeeni
20 mitteneutraliseeriva epitoobiga, ja ka antigeeni poolväärtusaja pikendamiseks. Lisaks
võib DVD-Ig disainida nõnda, et see on füüsiliselt ühendatud patsiendile siiratud
meditsiiniseadmega või sihib neid meditsiiniseadmeid (vaadake Burke *et al.*,
„Zotarolimus eluting stents”, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58 (3): 437-446 (2006); Hildebrand
et al., „Surface coatings for biological activation and functionalization of medical
25 devices”, *Surface and Coatings Technology*, 200 (22-23): 6318-6324 (2006); Wu *et al.*,
„Drug/device combinations for local drug therapies and infection prophylaxis”,
Biomaterials, 27: 2450-2467 (2006); Marques *et al.*, „Mediation of the Cytokine
Network in the Implantation of Orthopedic Devices”, 21. peatükk, „In Biodegradable
Systems in Tissue Engineering and Regenerative Medicine”, (Reis *et al.*, toim) (CRC

Press LLC, Boca Raton, Florida, USA, 2005) lk 377-397). Lühidalt öeldes võib sobivat tüüpi rakkude suunamine meditsiinilise implantaadi asukohta soodustada paranemist ja normaalsete koefunktsioonide taastumist. Teisel juhul puudutatakse ka seadme siirdamisel vabanevate vahendajate inhibeerimist (sealhulgas näiteks tsütokiinide)

5 DVD-Ig vahendusel, mis on seotud või sihitud seadme vastu. Näiteks on aastaid kasutatud stente interventsioonikardioloogias, et puhastada ummistunud artereid ja parandada verevoolu südamelihasesse. Teadaolevalt põhjustavad traditsioonilised katmata metallstentid mõnedel patsientidel restenoosi (arteri taaskitsenemine ravitud piirkonnas) ja võivad tingida vereklompide teket. Hiljuti kirjeldati CD-34 vastase

10 antikehaga kaetud stenti, mis vähendas restenoosi tekkeriski ja ennetas vereklompide teket vereringest läbi ringlevate endoteelsete eellasrakkude (EPC, ingl *endothelial progenitor cells*) kinnipüüdmisega. Endoteelsed rakud on rakud, mis vooderdavad veresooni, võimaldades verel stabiilselt voolata. EPCd adhereeruvad stenti kõvale pinnale, moodustades sileda pinna, mis lisaks paranemise soodustamisele ennetab

15 restenoosi ja vereklompide teket, mis on varem stentidega seotud komplikatsioonid (Aoki *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45 (10): 1574-1579 (2005)). Lisaks stente vajavate patsientide ravitulemuse parandamisele on näidustus ka kardiovaskulaarset šuntimisoperatsiooni vajavate patsientide puhul. Näiteks elimineeriks EPC-vastaste antikehadega kaetud proteetiline vaskulaarne kanal (kunstlik arter) vajaduse kasutada

20 šuntimisoperatsiooni siirikuteks patsiendi jalgadest või kätest võetud artereid. See vähendaks operatsiooni ja anesteesia aegu, mis omakorda vähendab koronaaroperatsioonidega seotud surmasid. DVD-Igd on disainitud nõnda, et need seonduvad nii rakupinnamarkeriga (näiteks CD34ga) kui ka valguga (või mistahes epitoobiga, sealhulgas näiteks valkude, rasvade ja polüsahhariididega), millega on

25 kaetud implanteeritud seade, et hõlbustada rakkude värbamist. Nimetatud lähenemisviise võib üldiselt kohandada ka teiste meditsiiniliste implantaatide puhul. Teisel juhul võib DVD-Igdega katta meditsiiniseadmed ja implanteerimisel ning kõigi DVDde vabastamisel seadmelt (või mistahes teisel juhul, mil võib vajalik olla täiendav kogus uut DVD-Igd, sealhulgas juba lisatud DVD-Ig vananemine ja lagunemine) on

30 võimalik seadme uuesti laadimine uue DVD-Ig süsteemsel manustamisel patsiendile, kusjuures DVD-Ig on disainitud seonduma huvipakkuva sihtmärgiga (tsütokiini,

rakupinnamarkeriga (näiteks CD34) jne), ühe komplekti seondumissaitide vahendusel ja sihtima seadmele kinnitatuna (sealhulgas valku või mistahes epitoopi, sealhulgas näiteks valke, rasvu ja polüsahhariide) teisega. Sellel tehnoloogial on eelis pikendada kaetud implantaatide kasulikkust.

5 **A. DVD-Igde kasutamine mitmete haiguse puhul**

Leiutisekohased DVD-Ig molekulid on kasulikud mitmete haiguste ravimiseks mõeldud ravimolekulidena. Nimetatud DVD molekulid võivad seonduda ühe või enama spetsiifilise haigusega seotud sihtmärgiga. Selliste mitmetes haigustes esinevate sihtmärkide näiteid kirjeldatakse allpool.

10 **Inimese autoimmuun- ja põletikuvastus**

Ühes aspektis võib leiutisekohane DVD-Ig seonduv valk siduda inimese IL-1 ja üht või enam antigeeni, mis mõjutavad üldiseid autoimmuun- ja põletikuvastuseid, sealhulgas C5, CCL1 (I-309), CCL11 (eotaksiin), CCL13 (mcp-4), CCL15 (MIP-1d), CCL16 (HCC-4), CCL17 (TARC), CCL18 (PARC), CCL19, CCL2 (mcp-1), CCL20
 15 (MIP-3a), CCL21 (MIP-2), CCL23 (MPIF-1), CCL24 (MPIF-2 / eotaksiin-2), CCL25 (TECK), CCL26, CCL3 (MIP-1a), CCL4 (MIP-1b), CCL5 (RANTES), CCL7 (mcp-3), CCL8 (mcp-2), CXCL1, CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC / IP-9), CXCL12 (SDF1), CXCL13, CXCL14, CXCL2, CXCL3, CXCL5 (ENA-78 / LIX), CXCL6 (GCP-2), CXCL9, IL13, IL8, CCL13 (mcp-4), CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6,
 20 CCR7, CCR8, CCR9, CX3CR1, IL8RA, XCR1 (CCXCR1), IFNA2, IL10, IL13, IL17C, IL1A, IL1B, IL1F10, IL1F5, IL1F6, IL1F7, IL1F8, IL1F9, IL22, IL5, IL8, IL9, LTA, LTB, MIF, SCYE1 (endoteliaalne monotsüüte aktiveeriv tsütokiin), SPP1, TNF, TNFSF5, IFNA2, IL10RA, IL10RB, IL13, IL13RA1, IL5RA, IL9, IL9R, ABCF1, BCL6, C3, C4A, CEBPB, CRP, ICEBERG, IL1R1, IL1RN, IL8RB, LTB4R, TOLLIP,
 25 FADD, IRAK1, IRAK2, MYD88, NCK2, TNFAIP3, TRADD, TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, ACVR1, ACVR1B, ACVR2, ACVR2B, ACVRL1, CD28, CD3E, CD3G, CD3Z, CD69, CD80, CD86, CNR1, CTLA4, CYSLTR1, FCER1A, FCER2, FCGR3A, GPR44, HAVCR2, OPRD1, P2RX7, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, BLR1, CCL1, CCL2, CCL3, CCL4,

CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CX3CL1, CX3CR1, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCR4, GPR2, SCYE1, 5 SDF2, XCL1, XCL2, XCR1, AMH, AMHR2, BMPR1A, BMPR1B, BMPR2, C19orf10 (IL27w), CER1, CSF1, CSF2, CSF3, DKFZp451J0118, FGF2, GFI1, IFNA1, IFNB1, IFNG, IGF1, IL1A, IL1B, IL1R1, IL1R2, IL2, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL3, IL4, IL4R, IL5, IL5RA, IL6, IL6R, IL6ST, IL7, IL8, IL8RA, IL8RB, IL9, IL9R, IL10, IL10RA, IL10RB, IL11, IL11RA, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL13, IL13RA1, 10 IL13RA2, IL15, IL15RA, IL16, IL17, IL17R, IL18, IL18R1, IL19, IL20, KITLG, LEP, LTA, LTB, LTB4R, LTB4R2, LTBR, MIF, NPPB, PDGFB, TBX21, TDGF1, TGFA, TGFB1, TGFB1I1, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB1R1, TGFB1R2, TGFB1R3, TH1L, TNF, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF7, TNFRSF8, TNFRSF9, TNFRSF11A, TNFRSF21, TNFSF4, TNFSF5, TNFSF6, TNFSF11, VEGF, ZFPM2 ja RNF110 15 (ZNF144).

Astma

Allergilist astmat iseloomustab eosinofiilia, karikrakkude metaplaasia, epiteelrakkude muutused, hingamisteede hüperreaktiivsus (AHR, ingl *airway hyperreactivity*) ja Th2 ning Th1 tsütokiinide ekspressioon, aga ka suurenenud IgE tasemed seerumis. On 20 laialdaselt aktsepteeritud, et hingamisteede põletik on astma patogeneesi võtmefaktor, mis hõlmab keerulisi põletikurakkude, näiteks T-rakkude, B-rakkude eosinofiilide, nuumrakkude ja makrofaagide ning nende sekreteeritavate virgatsainete, sealhulgas tsütokiinide ja kemokiinide vastasmõjusid. Kortikosteroidide ravi on praegu kõige olulisem põletikuvastane astmaravi, sellegipoolest on nende toimemehhanism 25 ebaspetsiifiline ja esinevad ohutusprobleemid, eelkõige noorukite patsiendipopulatsioonis. Spetsiifilisemate ja sihtmärgistatud ravide väljatöötamine on seega garanteeritud.

Loommudelid, nagu OVA-indutseeritud astma hiirmudel, milles saab hinnata nii põletikku kui ka AHRi, on valdkonnas teada ja neid võib kasutada mitmete DVD-Ig

- molekulide astmat raviva võime hindamiseks. Astma uurimiseks mõeldud loomudeleid kirjeldavad Coffman *et al.*, *J. Exp. Med.*, 201 (12): 1875-1879 (2005); Lloyd *et al.*, *Adv. Immunod.*, 77: 263-295 (2001); Boyce *et al.*, *J. Exp. Med.*, 201 (12): 1869-1873 (2005) ja Snibson *et al.*, *Clin. Exp. Allergy*, 35 (2): 146-152 (2005). Lisaks
- 5 nende sihtmärkpaaride rutiinsele ohutushindamisele võib teha spetsiifilised testid immunosupressiooni ulatuse hindamiseks ja parimate sihtmärkpaaride valimise soodustamiseks (vaadake Luster *et al.*, *Toxicology*, 92 (1-3): 229-243 (1994); Descotes, J., *Develop. Biol. Standard.*, 77: 99-102 (1992); Hart *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108 (2): 250-257 (2001)).
- 10 Ühes leiutise aspektis puudutatakse DVD-Ig molekule, mis võivad seonduda IL-1 ga ja ühe või enama, näiteks kahe sihtmärgiga, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad IL-4, IL-5, IL-8, IL-9, IL-13, IL-18, IL-5R(), TNFSF4, IL-4R(), interferoon- , eotaksiin, TSLP, PAR-2, PGD2 ja IgE. Üks teostus hõlmab duaal-spetsiifilist IL-1 /IL-1 -vastast DVD-Igd raviainena, mis on kasulik astma ravis.

15

Reumatoidartriit (RA)

- Reumatoidartriit (RA), süsteemset haigust, iseloomustab krooniline põletikureaktsioon liigeste sünooviumis ja see on seotud kõhre hävimise ning liigeselähedase luu kulumine. Haigetes liigestes ekspresseeritakse paljusid põletikutsütokiine, sealhulgas TNFi, kemokiine ja kasvufaktoreid. TNF-vastase antikeha või sTNFR liitvalgu süsteemne
- 20 manustamine RA hiirmudelitele oli põletikuvastase liigeseid kaitsva mõjuga. Mitmeid tsütokiine, sealhulgas IL-1 , on seostatud RAga. Kliinilised uuringud, milles TNFi aktiivsus blokeeriti RAga patsientides veenisiseselt manustatud infliksimaabiga (Harriman *et al.*, „Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNFalpha treatment”, *Ann. Rheum. Dis.*, 58 (lisa 1): I61-I64 (1999)), kimäärse
- 25 TNF-vastase mAbiga, tõendavad, et TNF reguleerib IL-6, IL-8, MCP-1 ja VEGFi tootmist, immuun- ja põletikurakkude värbamist liigestesse, angiogeneesi ning maatriksi metalloproteinaas-1 ja -3 veretasemete vähendamist. Reumatoidartriidi põletikuraja parem mõistmine on viinud teiste reumatoidartriidiga seotud ravisihmärkide identifitseerimiseni. Paljulubavaid ravisid, nagu interleukiin-6

antagonistide (IL-6 retseptori antikeha MRA, välja töötanud firma Chugai, Roche (vaadake Nishimoto *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 50 (6): 1761-1769 (2004)), CTLA4Ig (abatatsept, Genovese *et al.*, „Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition”, *N. Engl. J. Med.*, 353: 1114-1123 (2005)) ja B-rakkude ravi (rituksimaab, Okamoto *et al.*, „Rituximab for rheumatoid arthritis”, *N. Engl. J. Med.*, 351: 1909 (2004)) on viimastel aastatel juba testitud randomiseeritud kontrollitud uuringutes. IL-1 ja teistel tsütokiinidel, nagu IL-15 ja IL-18, on identifitseeritud roll RA loomudelitel kasutamisel (raviantikeha HuMax-IL_15, AMG 714, vaadake Baslund *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 52 (9): 2686-2692 (2005)).

Duaal-spetsiifilise antikehaga ravil, milles kombineeritakse TNF-vastane ja veel mõni virgatsaine, näiteks IL-1, on suur potentsiaal võimendada kliinilist tõhusust ja/või patsiendi kaitset. Näiteks nii TNFi kui ka VEGFi blokeerimisega võib potentsiaalselt peatada põletikuprotsessi ja angiogeneesi, mis mõlemad on seotud RA patofüsioloogiaga. IL-1 ja IL-1 blokeeriva mõjuga DVD-Ig seonduv valk on võimalik. Lisaks nende sihtmärkpaaride rutiinsele ohutushindamisele võib teha spetsiifilised testid immunosupressiooni ulatuse hindamiseks ja parimate sihtmärkpaaride valimise soodustamiseks (vaadake Luster *et al.*, *Toxicology*, 92 (1-3): 229-243 (1994); Descotes *et al.*, *Develop. Biol. Standard.*, 77: 99-102 (1992); Hart *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108 (2): 250-257 (2001)). DVD-Ig molekuli kasulikkust reumatoidartriidi ravis saab hinnata eelkliiniliste RA loomudelitel, näiteks kollageen-indutseeritud artriidi hiirmudeli abil. Vald-konnas on üldteada ka teised kasulikud mudelid (vaadake Brand, D.D., *Comp. Med.*, 55: 114-122 (2005)). Inimese ja hiire ortoloogide vanemantikehade ristreaktiivsuse põhjal (nt reaktiivsus inimese ja hiire TNFi, inimese ning hiire IL-15 suhtes) võib hiire CIA mudelis teha valideerimisuuringud DVD-Ig molekulidest saadud „kokkulangeva surrogaatantikehaga”. Lühidalt öeldes võib kahe (või enama) hiire sihtmärgi suhtes spetsiifilisel antikehal põhineva DVD-Ig võimaluste piires kokku sobitada inimese DVD-Ig konstrueerimisel kasutatavate inimese vanem- või humaniseeritud antikehade omadustega (sarnane affiinsus, sarnane neutraliseeriv tõhusus, sarnane poolväärtusaeg jne).

Ühes teostuses võib leiutisekohast DVD-Igd, mis seondub inimese IL-1 ja mõne teise mitte-IL-1 -sihtmärgiga, kasutada teiste haiguste, millega IL-1 on seotud, ravis.

Selliste haiguste hulka kuuluvad näiteks SLE, hulgiskleroos (MS), sepsis, erinevad närvihaigused ja vähid (sealhulgas emakakaela-, rinna-, mao-). Pikem nimekiri haigustest ja häiretest, milles IL-1 on roll, esitatakse allpool.

5 Ühes leiutise teostuses puudutatakse DVD-Ig molekule, mis võivad seonduda IL-1 ga ja ühe või enama sihtmärgiga, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad IL-1 , TNF , IL-12, TWEAK, IL-23, CXCL13, CD40, CD40L, IL-18, VEGF, VLA-4, TNF , CD45RB, CD200, IFN- , GM-CSF, FGF, C5, CD52, sklerostiin ja CCR2.

Süsteemne erütematoosne luupus (SLE)

10 SLE immunopatogeenne marker on polükloonsete B-rakkude aktivatsioon, mis põhjustab hüperglobulineemiat, autoantikehade tootmist ja immuunkompleksi moodustumist. Fundamentaalne kõrvalekalle on ilmselt üldisest T-rakkude reguleerimishäirest tingitud T-rakkude võimetus pärssida keelatud B-raku kloone. Lisaks soodustavad B- ja T-rakkude interakteerumist mitmed tsütokiinid, näiteks IL-10
15 aga ka kostimulaatorsed molekulid, nagu CD40 ja CD40L, B7, CD28 ning CTLA-4, mis initsieerivad sekundaarse signaali. Need interaktsioonid koos häiritud fagotsüütidepoolse immuunkomplekside ja apoptootilise materjali kliirensiga pikendavad immuunvastust, mille tulemus on koekahjustused.

20 Ühes aspektis võib leiutisekohane DVD-Ig seonduv valk seonduda inimese IL-1 ga ja ühe või enama järgmise antigeeniga, mis on seotud SLEga: B-rakk sihitud ravid: CD-20, CD-22, CD-19, CD28, CD4, CD80, HLA-DRA, IL10, IL2, IL4, TNFRSF5, TNFRSF6, TNFSF5, TNFSF6, BLR1, HDAC4, HDAC5, HDAC7A, HDAC9, ICOSL, IGBP1, MS4A1, RGS1, SLA2, CD81, IFNB1, IL10, TNFRSF5, TNFRSF7, TNFSF5, AICDA, BLNK, GALNAC4S-6ST, HDAC4, HDAC5, HDAC7A, HDAC9, IL10, IL11, IL4, INHA, INHBA, KLF6, TNFRSF7, CD28, CD38, CD69, CD80, CD83,
25 CD86, DPP4, FCER2, IL2RA, TNFRSF8, TNFSF7, CD24, CD37, CD40, CD72, CD74, CD79A, CD79B, CR2, IL1R2, ITGA2, ITGA3, MS4A1, ST6GAL1, CD1C, CHST10, HLA-A, HLA-DRA ja NT5E; kostimulaatorsed signaalid: CTLA4 või B7.1/B7.2; B-rakkude ellujäämise inhibitsioon: BlyS, BAFF; komplemendi inaktivatsioon: C5; tsütokiinide modulatsioon: peamine põhimõte on see, et

bioloogiline vastus mistahes koes on põletiku- või põletikuvastaste tsütokiinide vahelise paiksete tasemete tasakaalu tulemus (vaadake Sfrikakis *et al.*, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 17: 550-557 (2005)). SLEd peetakse Th-2-juhitud haiguseks, mille puhul on dokumenteeritud IL-4, IL-6, IL-10 suurenemine seerumis. Ühe või enama sihtmärgiga seonduvad DVD-Igd, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad IL-4, IL-6, IL-10, IFN- ja TNF- , on samuti võimalikud. Siin kirjeldatud sihtmärkide kombinatsioon võimendab SLE ravitõhusust, mida võib testida mitmetes eelkliinilistes luupusemodelites (vaadake Peng S.L., *Methods Mol. Med.*, 102: 227-272 (2004)). Inimese ja hiire ortoloogide vanemantikehade ristreaktiivsuse põhjal (nt reaktiivsus inimese ja hiire CD20, inimese ning hiire interferoon-alfa suhtes jne) võib luupuse hiirmudelil teha valideerimisuuringud DVD-Ig molekulidest saadud „kokkulangeva surrogaatantikehaga”. Lühidalt öeldes võib kahe (või enama) hiire sihtmärgi suhtes spetsiifilisel antikehal põhineva DVD-Ig võimaluste piires kokku sobitada inimese DVD-Ig konstrueerimisel kasutatavate inimese vanem- või humaniseeritud antikehade omadustega (sarnane afiinsus, sarnane neutraliseeriv tõhusus, sarnane poolväärtusaeg jne).

Hulgiskleroos (MS, ingl *Multiple Sclerosis*)

Hulgiskleroos (MS) on keerukas inimese autoimmuun-tüüpi haigus, mille etioloogia on suures osas tundmatu. Müeliini aluselise valgu (MBP, ingl *myelin basic protein*) immunoloogiline hävitamine kogu närvisüsteemis on hulgiskleroosi peamine patoloogia. MS keerukate patoloogiatega haigus, mis hõlmab CD4+ ja CD8+ T-rakkude infiltratsiooni ja kesknärvisüsteemi vastust. MSi puhul on kirjeldatud nii tsütokiinide, reaktiivsete lämmastikuühendite kui ka kostimuleerivate molekulide ekspressioon KNSis (kesknärvisüsteemis). Kõige olulisemad on immunoloogilised mehhanismid, mis soodustavad autoimmuunsuse teket. Olulised valdkonnad ravisihmäärgi identifitseerimiseks on täpsemalt antigeenide ekspressioon, tsütokiinide ja leukotsüütide interaktsioonide ning regulatoorsed T-rakud, mis aitavad tasakaalustada/moduleerida teisi T-rakke, nagu Th1- ja Th2-rakke.

IL-12 on põletikutsütokiin, mida toodetakse APCdes ja see soodustab Th1 efektorrakkude diferentseerumist. IL-12 toodetakse nii MSiga patsientide kui ka EAE-mõjutatud (EAE - eksperimentaalne autoimmuunne entsefalomüeliit) loomade kujunevates haiguskolletes. Hiljuti demonstreeriti, et sekkumine IL-12 radadesse
 5 ennetab tõhusalt EAE kujunemist närilistes ja IL-12p40 *in vivo* neutraliseerimisel IL-12-vastase mAbi abil on kasulikud toimed hariliku ümiseja müeliin-indutseeritud EAE mudelis.

TWEAK on TNF perekonna liige, mida ekspresseeritakse konstitutiivselt kesknärvisüsteemis (KNS) ja millel on olenevalt rakutüübist põletikulised,
 10 proliferatiivsed või apoptootilised mõjud. Selle retseptorit Fn14 ekspresseeritakse KNSis endoteelrakkudes, reaktiivsetes astrotsüütides ja neuronites. TWEAKi ja Fn14 mRNA ekspressioon suurenes selgroos eksperimentaalse autoimmuunse entsefalomüeliidi (EAE) esinemise ajal. Müeliini oligodendrotsüütide glükovaalguga (MOG) induitseeritud EAEga C57BL/6 hiirte ravi TWEAKi-vastase antikehaga
 15 vähendas haiguse raskusastet ja leukotsüütide infiltratsiooni, kui hiiri raviti pärast algaasi.

Ühes leiutise aspektis puudutatakse DVD-Ig molekule, mis võivad seonduda IL-1 ga ja ühe või enama, näiteks kahe sihtmärgiga, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad L-12, TWEAK, IL-23, CXCL13, CD40, CD40L, IL-18, VEGF, VLA-4, TNF, CD45RB,
 20 CD200, IFN-gamma, GM-CSF, FGF, C5, CD52, osteopontiin ja CCR2. Üks teostus hõlmab duaal-spetsiifilist IL-1 /TWEAK-vastast DVD-Igd raviainena, mis on kasulik MSi ravis.

Valdkonnas on teada mitmed DVD-Ig molekulide MS raviks kasulikkuse hindamise loomudelid (vaadake Steinman *et al.*, *Trends Immunol.*, 26 (11): 565-571 (2005);
 25 Lublin *et al.*, *Springer Semin Immunopathol.*, 8 (3): 197-208 (1985); Genain *et al.*, *J. Mol. Med.*, 75 (3): 187-197 (1997); Tuohy *et al.*, *J. Exp. Med.*, 189 (7): 1033-1042 (1999); Owens *et al.*, *Neurol. Clin.*, 13 (1): 51-73 (1995) ja 't Hart *et al.*, *J. Immunol.*, 175 (7): 4761-4768 (2005)). Inimese ja loomade ortoloogide vanemantikehade ristreaktiivsuse põhjal (nt reaktiivsus inimese ja hiire IL-1 , inimese ning hiire

TWEAKi suhtes jne) võib EAE hiimudelis teha valideerimisuuringud DVD-Ig molekulidest saadud „kokkulangeva surrogaatantikehaga”. Lühidalt öeldes võib kahe (võib enama) hiire sihtmärgi suhtes spetsiifilisel antikehal põhineva DVD-Ig võimaluste piires kokku sobitada inimese DVD-Ig konstrueerimisel kasutatavate inimese vanem- või humaniseeritud antikehade omadustega (sarnane afiinsus, sarnane neutraliseeriv tõhusus, sarnane poolväärtusaeg jne). Sama kehtib loomudelitele teistest mitte-närlise liikidest, milles DVD-Igst tuletatud „kokkulangev surrogaatantikeha” valitakse ootuspäraste farmakoloogiliste ja eeldatavasti ohutuse uuringuteks. Lisaks nende sihtmärkpaaride rutiinsele ohutushindamisele võib teha spetsiifilised testid immunosupressiooni ulatuse hindamiseks ja parimate sihtmärkpaaride valimise soodustamiseks (vaadake Luster *et al.*, *Toxicology*, 92 (1-3): 229-243 (1994); Descotes *et al.*, *Develop. Biol. Standard.*, 77: 99-102 (1992); Jones, R., „Rovelizumab -ICOS Corp”, *IDrugs*, 3 (4): 442-446 (2000)).

Sepsis

Sepsise patofüsioloogia saab alguse välismembraani koostisosadest nii gram-negatiivsetes organismides (lipopolüsahhariid [LPS], lipiid A, endotoksiin) kui ka gram-positiivsetes organismides (lipoteikohape, peptidoglükaan). Need välismembraani koostisosad võivad seonduda monotsüütide pinnal oleva CD14 retseptoriga. Hiljuti kirjeldatud Toll-sarnaste retseptorite abil kantakse signaal raku, mis viib lõpuks põletikutsütokiinide tuumori nekroosi faktor-alfa (TNF-alfa) ja interleukiin-1 (IL-1) tootmiseni. Suuremahulised põletiku- ja immuunvastused on septilise šoki põhilised tunnused ning mängivad peamist rolli koekahjustuste, mitmeelundipuudulikkus ja sepsisest tingitud surm. Tsütokiinide, eriti tuumori nekroosi faktori (TNF) ja interleukiin-1 (IL-1) puhul on demonstreeritud nende hädavajalikkust septilise šoki vahendajatena. Nendel tsütokiinidel on kudede suhtes otsene toksiline mõju; need aktiveerivad ka fosfolipaas A2. Nimetatud ja teised mõjud põhjustavad trombotsüüte aktiveeriva faktori kontsentratsiooni suurenemist, lämmastikoksiidi süntaasi aktiivsuse võimendumist, neutrofiilide kudedesse infiltreerumise võimendumist ja neutrofiilide aktiivsuse võimendumist.

Sepsise ja septilise šoki ravi on kliiniline probleem ning hiljutistest põletikuvastusele suunatud bioloogilise vastuse modifikaatoritega (st TNF-vastane, MIF-vastane) tehtud prospektiivsetest uuringutest ilmneb ainult vähene kliiniline kasu. Hiljuti on tekkinud huvi kaasnevate immuunsupressiooni tsüklite ümberpööramisele suunatud ravide vastu.

5 Uuringutest katseloomadega ja raskelt haigete patsientidega ilmneb, et suurenenud apoptoos lümfielundites ja mõnedes parenhümaalsetes kudedes soodustab mainitud immuunsupressiooni, anergiat ja elundsüsteemi talitlushäireid. Sepsise sündroomide avaldumisel võib lümfotsüütide apoptoos käivituda IL-2 puudumisel või glükokortikoidide, gransüümide või nn „surmatšitokiinide”, tuumori nekroosi faktor

10 alfa- või Fas-ligandi vabanemisel. Apoptoos toimub tsütosooli ja/või mitokondri kaspasid, mida võivad mõjutada apoptootilised ja apoptoosivastased Bcl-2 perekonna liikmed, autoaktiivatsioonil. Katseloomade ravi apoptoosi inhibiitoritega mitte ainult ei ennetata lümfirakkude apoptoosi, vaid võib parandada ka lõpptulemust. Kuigi kliinilised uuringud apoptoosivastaste ainetega väheolulised suuresti nende manustamise ja

15 kudede sihtimisega seotud tehniliste raskuste tõttu, on lümfotsüütide apoptoos atraktiivne ravisihtmärk sepsisega patsiendis. Samuti võib duaalspetsiifilisel ainel, mis sihib nii põletikuvahendajat kui ka apoptoosi vahendajat, olla täiendav kasulik toime. Ühes leiutise aspektis puudutatakse DVD-Igde, mis võivad seonduda IL-1 ga ja ühe või enama sepsisega seotud sihtmärgiga, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad TNF,

20 IL-1, MIF, IL-6, IL-8, IL-18, IL-12, IL-23, FasL, LPS, Tolli-sarnased retseptorid, TLR-4, koefaktor, MIP-2, ADORA2A, CASP1, CASP4, IL-10, IL-1B, NFkB1, PROC, TNFRSF1A, CSF3, CCR3, IL1RN, MIF, NFkB1, PTAFR, TLR2, TLR4, GPR44, HMOX1, HMG-B1, midkiin, IRAK1, NFkB2, SERPINA1, SERPINE1 ning TREM1. Nimetatud DVD-Igde tõhusust sepsise puhul võib hinnata valdkonnas tuntud eelkliinilistes loomudelites (vaadake Buras *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 4 (10): 854-865 (2005) ja Calandra *et al.*, *Nature Med.*, 6 (2): 164-170 (2000)).

Neuroloogilised häired ja neurodegeneratiivsed haigused

Neurodegeneratiivsed haigused on kroonilised, mille puhul on need tavaliselt vanusest sõltuvad, või ägedad (nt ajuinsult, traumaatiline ajuvigastus, selgroovigastus jne). Neid

30 iseloomustab progressiivne närvifunktsioonide kadu (närvirakkude surm,

demüeliniseerumine), liikuvuse kadu ja mälu kadu. Suurenevatest teadmistest krooniliste neurodegeneratiivsete haiguste (nt Alzheimeri tõve, AD, ingl *Alzheimer's disease*) mehhanismidest ilmneb keerukas etioloogia ja on kindlaks tehtud mitmeid faktoreid, mis põhjustavad nende arengut ja progresseerumist, nt vanus, glükeemiline

5 seisund, amüloidide tootmine ja multimeriseerumine, suurenenud glükeerimise lõppsaaduste (AGE, ingl *advanced glycation-end products*), mis seonduvad nende retseptori, RAGEga (AGE retseptor), kogunemine, suurenenud oksüdatiivne stress ajus, vähenenud verevool ajus, närvipõletik, millega kaasneb põletikutsütokiinide ja kemokiinide vabanemine, närvide talitlushäired ning mikroglia aktivatsioon. Seega

10 esindavad need kroonilised neurodegeneratiivsed haigused keerukaid mitmete rakutüüpide- ja virgatsainetevahelisi interaktsioone. Nimetatud haiguste ravistrateegiad on limiteeritud ning põhinevad peamiselt kas põletikuprotsesside blokeerimisel mittespetsiifiliste põletikuvastaste ainetega (nt kortikosteroidid, COX inhibiitorid) või ainetega, mis ennetavad närvikadu ja/või sünaptilisi funktsioone. Need ravid ei

15 võimalda peatada haiguse progresseerumist. Hiljutistest uuringutest järeldub, et enam sihtmärgistatud ravid, nagu ravi lahustuva A peptiidi (sealhulgas A oligomeersete vormide) vastase antikehaga, mitte ainult ei peata haiguse progresseerumist, vaid võivad aidata säilitada ka mälu. Eelvaatlustest võib järeldada, et spetsiifilised ravid, mis

20 sihivad rohkem kui üht haiguse vahendajat (nt A t ja põletikutsütokiini, nagu TNF) võivad krooniliste neurodegeneratiivsete haiguste puhul olla isegi suurema ravitõhususega kui ühe haiguse mehhanismi (nt ainult lahustuva A) sihtimise puhul täheldatud (vaadake Shepherd *et al.*, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 31: 503-511(2005); Nelson, R.B., *Curr. Pharm. Des.*, 11: 3335-3352 (2005); Klein, W.L., *Neurochem. Int.*, 41: 345-352 (2002); Janelins *et al.*, „Early correlation of microglial

25 activation with enhanced tumor necrosis factor-alpha and monocyte chemoattractant protein-I expression specifically within the entorhinal cortex of triple transgenic Alzheimer's disease mice”, *J. Neuroinflammation*, 2 (23): 1-12 (2005); Soloman, B., *Curr. Alzheimer. Res.*, 1: 149-163 (2004); Klyubin *et al.*, *Nature Med.*, 11: 556-561 (2005); Arancio *et al.*, *EMBO J.*, 23: 4096-4105 (2004); Bornemann *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 158: 63-73 (2001); Deane *et al.*, *Nature Med.*, 9: 907-913 (2003) ja Masliah *et al.*, *Neuron*, 46: 857-868 (2005)).

Leiutisekohased DVD-Ig molekulid võivad seonduda IL-1 ga ja ühe või enama sihtmärgiga, mis on seotud kroonilise neurodegeneratiivse haigusega, nagu Alzheimer. Selliste sihtmärkide hulka kuuluvad näiteks mistahes virgatsaine, lahustuv või raku pinnal, mis osaleb AD patogeneesis, nt AGE (S100A, amfoteritsiin), põletikutsütokiinid (nt IL-1), kemokiinid (nt MCP1), molekulid, mis inhibeerivad närvide degenerereerumist (nt Nogo, RGM A), molekulid, mis võimendavad närvirakkude kasvu (neurotrofiinid) ka molekulid, mis võivad vahendada transporti vere-aju barjääris (nt transferrini retseptor, insuliini retseptor või RAGE). DVD-Ig molekulide tõhusust saab valideerida eelkliinilistes loomudelites, näiteks transgeensetes hiirtes, kes üleekspresseerivad amüloidi prekursorvalku või RAGE'i ning kellel kujunevad Alzheimeri tõve sarnased sümptomid. Lisaks võib DVD-Ig molekulid konstrueerida ja testida nende tõhusust loomudelites ning parima ravi-DVD-Ig võib valida testimiseks inimpatientides. DVD-Ig molekulile võib kasutada ka teiste neurodegeneratiivsete haiguste, näiteks Parkinsoni tõve ravis. Alfa-sünukleiinil on roll Parkinsoni tõve patoloogias. DVD-Ig, mis sihib IL-1 ja LINGO-1, alfa-sünukleiini ja/või põletikuvahendajaid, nagu TNF, IL-17, MCP-1 võib olla Parkinsoni tõve tõhus ravi ja on hõlmatud leiutise ulatusse.

Närvide regeneratsioon ja selgroovigastus

Vaatamata suurenevatele teadmistele patoloogilistest mehhanismidest, on selgroovigastus (SCI, ingl *spinal cord injury*) endiselt raske seisund ja esindab meditsiinilist näidustust, mida iseloomustab suur meditsiiniline puudujääk. Enamus selgroovigastustest on põrutus- või kompressioonvigastused ning peamisele vigastusele järgnevad tavaliselt sekundaarsed vigastusmehhanismid (põletikuvahendajad, nt tsütokiinid ja kemokiinid), mis raskendavad algset vigastust ja põhjustavad haiguskolde märkimisväärset suurenemist, mõnikord rohkem kui 10-kordselt. Need SCI primaarsed ja sekundaarsed mehhanismid on väga sarnased ajuvigastuste, mis tekkivad teistel põhjustel, nt insulti, puhul ilmnevatega. Ühtki rahuldavat ravi ei eksisteeri ning metüülprednisolooni (MP) suure annusega boolussüst on ainuke kasutatav ravi vigastusejärgselt kitsas 8-tunnises ajaaknas. See ravi on siiski mõeldud sekundaarsete vigastuste ennetamiseks ning ei võimalda märkimisväärset funktsionaalset paranemist. Seda kritiseeritakse palju ühemõttelise tõhususe puudumise ja raskete kõrvaltoimete,

näiteks järgnevate infektsioonidega immunosupressiooni ja raskete histopatoloogiliste muutuste tõttu lihastes. Ühtki teist ravimit, bioloogilist või väikest molekuli, mis stimuleeriks endogeensete regeneratiivset potentsiaali, ei ole heaks kiidetud, kuid viimastel aastatel on paljulubavatel raviprintsiipidel ja ravimkandidaatidel ilmnenud

5 tõhusus SCI loomudelites. Suures osas on inimese SCI puhul funktsionaalse taastumise puudumise põhjus närvirakkude kasvu inhibeerivad faktorid haiguskolletes, armkoes, müeliinis ja ka vigastusega seotud rakkudes. Nimetatud faktorid on müeliiniga seotud valgud NogoA, OMgp ja MAG, RGM A, armidega seotud CSPG (Chondroitin Sulfate Proteoglycans - kondroitiinsulfaatproteoglükaanid) ning reaktiivsete

10 astrotsüütide inhibeerivad faktorid (mõned semaforiinid ja efriniid). Siiski ei leita haiguskolletest mitte ainult kasvu inhibeerivaid molekule, vaid ka närvirakkude kasvu stimuleerivaid faktoreid, nagu neurotrofiinid, laminiin, L1 ja teised. See närvirakkude kasvu inhibeerivate ja kasvu soodustavate molekulide kogum selgitab, et üksikute faktorite, nagu NogoA ja RGM A, blokeerimine põhjustas märkimisväärse

15 funktsionaalse taastumise näriliste SCI mudelites, kuna inhibitorsete mõjutajate vähenemine võis nihutada tasakaalu kasvu inhibeerimisest kasvu soodustamisele. Kuid ühe närvirakkude väljakasvu inhibeeriva molekuli blokeerimisel ilmnenud taastumised ei olnud täielikud. Kiirema ja konkreetsema taastumise saavutamiseks võib olla soovitav blokeerida kaks närvirakkude väljakasvu inhibeerivat molekuli, nt Nogo ja

20 RGM A, või blokeerida närvirakkude väljakasvu inhibeeriv molekul ja võimendada närvirakkude väljakasvu võimendava molekuli, nt Nogo ja neurotrofiinide funktsioone, või blokeerida närvirakkude väljakasvu inhibeerivat molekuli, nt Nogot ja põletikumolekuli, nt TNFi (vaadake McGee *et al.*, *Trends Neurosci.*, 26: 193-198 (2003); Domeniconi *et al.*, *J. Neurol. Sci.*, 233: 43-47 (2005); Makwana *et al.*, *FEBS J.*,

25 272: 2628-2638 (2005); Dickson, B.J., *Science*, 298: 1959-1964 (2002); Teng *et al.*, *J. Neurosci. Res.*, 79: 273-278 (2005); Karnezis *et al.*, *Nature Neurosci.*, 7: 736 (2004); Xu *et al.*, *J. Neurochem.*, 91: 1018-1023 (2004)).

Ühes aspektis võib DVD-Ig, mis seondub inimese IL-1 ga, seonduda ka ühe või mõlema sihtmärkpaariga, näiteks NgR ja RGM A; NogoA ja RGM A; MAG ja RGM

30 A; OMgp ja RGM A; RGM A ja RGM B; CSPGs ja RGM A; agrekaani, midkiini, neurokaani, versikaani, fosfakaani, Te38 ning TNF- -ga; puudutatakse ka Aß

globulomeer-spetsiifilisi dendriitide ja aksonite arenemist soodustavaid antikehi. Dendriitide patoloogia on AD väga varajane märk ja on teada, et Nogo A piirab dendriitide kasvu. Seda tüüpi Abd võib kombineerida mistahes SCI kandidaat-Abga (müeliin-valgu). Teiste DVD-Ig sihtmärkide hulka kuuluvad NgR-p75, NgR-Troy, 5 NgR-Nogo66 (Nogo), NgR-Lingo, Lingo-Troy, Lingo-p75, MAG või OMgp mistahes kombinatsioonid. Lisaks võivad sihtmärkide hulka kuuluda mistahes vahendaja, lahustuv või rakupinnal, mis osaleb närvirakkude kasvu inhibeerimises, nt Nogo, OMgp, MAG, RGM A, semaforiinid, efrinid, lahustuv A , põletikutsütokiinid (nt IL-1), kemokiinid (nt MIP 1a), molekulid, mis inhibeerivad närvide regeneratsiooni. Nogo- 10 vastaste/RGM A vastaste või sarnaste DVD-Ig molekulide tõhusust saab valideerida selgroovigastuse eelkliinilistes loomudelites. Lisaks võib need DVD-Ig molekulid konstrueerida ja testida nende tõhusust loomudelites ning parima ravi-DVD-Ig võib valida testimiseks inimpatsientides. Täiendavalt võib konstrueerida DVD-Ig molekulid, mis sihivad kaht erinevat ligandiga seondumissaiti ühel retseptoril, nt Nogo retseptoril, 15 mis seob kolme ligandi (Nogo, OMgp ja MAG) ning RAGE retseptoril, mis seob A ja S100 A. Närvirakkude väljakasvu inhibiitoritel, nt Nogol ja Nogo retseptoril, on roll ka närvide regeneratsiooni ennetamises immuunhaiguste puhul, nagu hulgiskleroos. Nogo-Nogo retseptori interaktsiooni inhibitsiooni puhul ilmnes hulgiskleroosi loomudelite paranemise võimendumine. Seega võivad DVD-Ig molekulid, mis blokeerivad ühe 20 immuunvahendaja, nt tsütokiini, nagu IL-12 ja närvirakkude väljakasvu inhibiitori molekuli, nt Nogo või RGMi funktsioone, pakkuda kiiremat ja suuremat mõju, kui immuun- või närvirakkude väljakasvu inhibiitori molekuli blokeerimisega eraldi.

Üldiselt ei ületa antikehad vere-aju barjääri (BBB) tõhusal ja olulisel määral. Kuid konkreetsete närvihaiguste, nt insuldi, traumaatilise ajuvigastuse, hulgiskleroosi jne 25 korral võib BBB olla ohustatud ning võimaldab suuremat DVD-Igde ja antikehade läbitungimist ajju. Teiste neuroloogiliste seisundite, milles BBB leket ei esine, puhul võib kasutada endogeensete transportsüsteemide, sealhulgas kandja-vahendatud transporterite, nagu glükoos- ja aminohappelised kandjad ning retseptor-vahendatud transtsütoos-vahendavate rakustruktuuride/BBB vaskulaarse endoteeli retseptorite 30 sihtimist, mis teeb võimalikuks DVD-Ig transportimise läbi BBB. BBBs olevate nimetatud transporti võimaldavate struktuuride hulka kuuluvad näiteks insuliini

retseptor, transferriini retseptor, LRP ja RAGE. Lisaks võimaldavad strateegiad DVD-Igde kasutamist ka potentsiaalsete ravimite, sealhulgas väikese molekulmassiga ravimite, nanoosakeste ja nukleiinhapete transportijatena KNSi (Coloma *et al.*, *Pharm. Res.*, 17 (3): 266-274 (2000); Boado *et al.*, *Bioconjug. Chem.*, 18 (2): 447-455 (2007)).

5

Onkoloogilised häired

Monokloonsete antikehadega ravist on saanud oluline vähiravi meetod (von Mehren *et al.*, *Ann. Rev. Med.*, 54: 343-369 (2003)). Antikehadel võivad avalduda kasvjavastased mõjud apoptoosi indutseerimisega, ümbersuunatud tsütotoksilisusega, ligand-retseptor interaktsioonidesse sekkumisega või neoplastilise fenotüübi jaoks oluliste valkude ekspressiooni ennetamisega. Lisaks võivad antikehad sihtida kasvaja mikrokeskkonna komponente, kahjustades elutähtsaid struktuure, nagu kasvajaga seotud vaskulaatori moodustumine. antikehad võivad sihtida ka retseptoreid, mille ligandid on kasvufaktorid, näiteks epidermaalse kasvufaktori retseptorit. seega inhibeerib antikeha rakkude kasvu stimuleerivate looduslike ligandide seondumist sihitavate kasvajarakkudega. Teisel juhul võivad antikehad indutseerida idiotüübivastase võrgustiku, komplement-sõltuva tsütotoksilisuse või antikeha-sõltuva rakulise tsütotoksilisuse (ADCC). Kahte erinevat kasvaja vahendajat sihtiva duaal-spetsiifilise antikeha kasutamisel on tõenäoliselt täiendavad kasulikud mõjud võrrelduna monospetsiifilise raviga.

20 Ühes teises teostuses võib leiutisekohane DVD-Ig, mis seondub inimese IL-1 ga, siduda ka teist onkoloogiliste haigustega seotud sihtmärki, sealhulgas näiteks IGFR, IGF, VGFR1, PDGFRb, PDGFRa, IGF1,2, ERB3, CDCP, 1BSG2, ErbB3, CD52, CD20, CD19, CD3, CD4, CD8, BMP6, IL12A, IL1A, IL1B, IL2, IL24, INHA, TNF, TNFSF10, BMP6, EGF, FGF1, FGF10, FGF11, FGF12, FGF13, FGF14, FGF16, 25 FGF17, FGF18, FGF19, FGF2, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, GRP, IGF1, IGF2, IL12A, IL1A, IL1B, IL2, INHA, TGFA, TGFB1, TGFB2, TGFB3, VEGF, CDK2, FGF10, FGF18, FGF2, FGF4, FGF7, IGF1R, IL2, BCL2, CD164, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CDKN3, GNRH1, IGFBP6, IL1A, IL1B, ODZ1, PAWR, PLG, TGFB1I1, AR,

BRCA1, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK9, E2F1, EGFR, ENO1, ERBB2, ESR1, ESR2, IGFBP3, IGFBP6, IL2, INSL4, MYC, NOX5, NR6A1, PAP, PCNA, PRKCQ, PRKD1, PRL, TP53, FGF22, FGF23, FGF9, IGFBP3, IL2, INHA, KLK6, TP53, CHGB, GNRH1, IGF1, IGF2, INHA, INSL3, INSL4, PRL, KLK6, SHBG,

5 NR1D1, NR1H3, NR1I3, NR2F6, NR4A3, ESR1, ESR2, NR0B1, NR0B2, NR1D2, NR1H2, NR1H4, NR1I2, NR2C1, NR2C2, NR2E1, NR2E3, NR2F1, NR2F2, NR3C1, NR3C2, NR4A1, NR4A2, NR5A1, NR5A2, NR6A1, PGR, RARB, FGF1, FGF2, FGF6, KLK3, KRT1, APOC1, BRCA1, CHGA, CHGB, CLU, COL1A1, COL6A1, EGF, ERBB2, ERK8, FGF1, FGF10, FGF11, FGF13, FGF14, FGF16, FGF17, FGF18,

10 FGF2, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, GNRH1, IGF1, IGF2, IGFBP3, IGFBP6, IL12A, IL1A, IL1B, IL2, IL24, INHA, INSL3, INSL4, KLK10, KLK12, KLK13, KLK14, KLK15, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK9, MMP2, MMP9, MSMB, NTN4, ODZ1, PAP, PLAU, PRL, PSAP, SERPINA3, SHBG, TGFA, TIMP3, CD44, CDH1, CDH10, CDH19, CDH20, CDH7,

15 CDH9, CDH1, CDH10, CDH13, CDH18, CDH19, CDH20, CDH7, CDH8, CDH9, ROBO2, CD44, ILK, ITGA1, APC, CD164, COL6A1, MTSS1, PAP, TGFB1I1, AGR2, AIG1, AKAP1, AKAP2, CANT1, CAV1, CDH12, CLDN3, CLN3, CYB5, CYC1, DAB2IP, DES, DNCL1, ELAC2, ENO2, ENO3, FASN, FLJ12584, FLJ25530, GAGEB1, GAGEC1, GGT1, GSTP1, HIP1, HUMCYT2A, IL29, K6HF, KAI1,

20 KRT2A, MIB1, PART1, PATE, PCA3, PIAS2, PIK3CG, PPID, PR1, PSCA, SLC2A2, SLC33A1, SLC43A1, STEAP, STEAP2, TPM1, TPM2, TRPC6, ANGPT1, ANGPT2, ANPEP, ECGF1, EREG, FGF1, FGF2, FIGF, FLT1, JAG1, KDR, LAMA5, NRP1, NRP2, PGF, PLXDC1, STAB1, VEGF, VEGFC, ANGPTL3, BAI1, COL4A3, IL8, LAMA5, NRP1, NRP2, STAB1, ANGPTL4, PECAM1, PF4, PROK2, SERPINF1,

25 TNFAIP2, CCL11, CCL2, CXCL1, CXCL10, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL9, IFNA1, IFNB1, IFNG, IL1B, IL6, MDK, EDG1, EFNA1, EFNA3, EFNB2, EGF, EPHB4, FGFR3, HGF, IGF1, ITGB3, PDGFA, TEK, TGFA, TGFB1, TGFB2, TGFB1R1, CCL2, CDH5, COL18A1, EDG1, ENG, ITGAV, ITGB3, THBS1, THBS2, BAD, BAG1, BCL2, CCNA1, CCNA2, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDH1 (E-

30 kadheriin), CDKN1B (p27Kip1), CDKN2A (p16INK4a), COL6A1, CTNNB1 (b-kateniin), CTSB (katepsiin B), ERBB2 (Her-2), ESR1, ESR2, F3 (TF), FOSL1 (FRA-

1), GATA3, GSN (gelsoliin), IGFBP2, IL2RA, IL6, IL6R, IL6ST (glükoproteiin 130), ITGA6 (a6 integriin), JUN, KLK5, KRT19, MAP2K7 (c-Jun), MKI67 (Ki-67), NGFB (NGF), NGFR, NME1 (NM23A), PGR, PLAU (uPA), PTEN, SERPINB5 (maspiin), SERPINE1 (PAI-1), TGFA, THBS1 (trombospondiin-1), TIE (Tie-1), TNFRSF6 (Fas),
 5 TNFSF6 (FasL), TOP2A (topoisomeraas Iia), TP53, AZGP1 (tsink-a-glükoproteiin), BPAG1 (plektiin), CDKN1A (p21Wap1/Cip1), CLDN7 (klaudiin-7), CLU (klusteriin), ERBB2 (Her-2), FGF1, FLRT1 (fibronektiin), GABRP (GABAa), GNAS1, ID2, ITGA6 (a6 integriin), ITGB4 (b 4 integriin), KLF5 (GC-boks BP), KRT19 (keratiin 19), KRTHB6 (juustespetsiifiline tüüp II keratiin), MACMARCKS, MT3
 10 (metallotionektiin-III), MUC1 (mutsiin), PTGS2 (COX-2), RAC2 (p21Rac2), S100A2, SCGB1D2 (lipofiliin B), SCGB2A1 (mammaglobiin 2), SCGB2A2 (mammaglobiin 1), SPRR1B (Spr1), THBS1, THBS2, THBS4 ja TNFAIP2 (B94), RON, c-Met, CD64, DLL4, PLGF, CTLA4, fosfatidüülseriin, ROBO4, CD80, CD22, CD40, CD23, CD28, CD55, CD38, CD70, CD74, CD30, CD138, CD56, CD33, CD2, CD137, DR4, DR5,
 15 RANKL, VEGFR2, PDGFR, VEGFR1, MTSP1, MSP, EPHB2, EPHA1, EPHA2, EpCAM, PGE2, NKG2D, LPA, SIP, APRIL, BCMA, MAPG, FLT3, PDGFR-alfa, PDGFR-beeta, ROR1, PSMA, PSCA, SCD1 ning CD59.

D Ravimkompositsioonid

Leiutis puudutab ka leiutisekohast antikeha (sealhulgas siin kirjeldatud DVD-Igd)
 20 sisaldavaid ravimkompositsioone või selle antigeeniga seonduvat osa ja farmatseutiliselt vastuvõetavat kandjat. Leiutisekohaseid antikehi sisaldavaid farmatseutilisi kompositsioone kasutatakse näiteks haiguse diagnostikaks, tuvastamiseks või jälgimiseks, haiguse või selle ühe või mitme sümptomi ennetamiseks, ravimiseks, kontrolli all hoidmiseks või leevendamiseks ja/või uuringutes. Ühes
 25 konkreetnes teostuses sisaldab kompositsioon üht või mitut leiutisekohast antikeha. Ühes teises teostuses sisaldab farmatseutiline kompositsioon üht või enamat leiutisekohast antikeha ja üht või enamat profülaktilist või raviainet, mis ei ole leiutisekohased antikehad, haiguse, milles IL-1 aktiivsus on kahjulik, raviks. Ühes teostuses on profülaktilised või raviained teadaolevalt kasulikud või eelnevalt või
 30 praegu kasutusel haiguse või selle ühe või mitme sümptomi ennetamiseks, ravimiseks,

kontrolli all hoidmiseks või leevendamiseks. Nende teostuste kohaselt võib kompositsioon täiendavalt sisaldada kandjat, lahjendit või abiainet.

Leitisekohaseid antikehi ja antikehade osi võib lisada ravialusele manustamiseks sobivatesse farmatseutilistesse kompositsioonidesse. Tavaliselt sisaldab ravimkompositsioon leitisekohast antikeha või antikeha osa ja farmatseutiliselt vastuvõetavat kandjat. Termin „farmatseutiliselt vastuvõetav kandja” hõlmab siin kontekstis kõiki füsioloogiliselt sobivaid lahusteid, dispergeerivaid keskkondi, katteaineid, antibakteriaalseid ja seentevastaseid aineid, isotoonilisi ja imendumist viivitavaid aineid jms. Farmatseutiliselt vastuvõetavate kandjate hulka kuuluvad näiteks vesi, füsioloogiline lahus, fosfaatpuhverdatud füsioloogiline lahus, dekstroos, glütserool, etanool jms, samuti nende kombinatsioonid. Paljudel juhtudel on kompositsiooni soovitatav lisada isotoonilisi aineid, näiteks suhkruid, polüalkohole, nagu mannitool, sorbitool või naatriumkloriid. Farmatseutiliselt vastuvõetavad ained võivad sisaldada veel väikeses koguses abiained, nt niisutavad ja emulgeerivad ained, säilitusained või puhvrid, mis pikendavad säilivusaega või parandavad antikeha või antikeha osa tõhusust.

Teadada on mitmed manustamissüsteemid ja neid võib kasutada ühe või mitme leitisekohase antikeha või ühe või mitme leitisekohase antikeha ja haiguse või selle ühe või mitme sümptomi ennetamiseks, kontrolli all hoidmiseks, ravimiseks või leevendamiseks kasuliku profülaktilise aine või raviaine kombinatsiooni manustamiseks, nt kapseldatuna liposoomidesse, mikroosakestena, mikrokapslitena, antikeha või antikeha fragmenti ekspresseerivate rekombinantsete rakkudena, retseptorvahendatud endotsütoosiga (vaadake nt Wu ja Wu, *J. Biol. Chem.*, 262: 4429-4432 (1987)), nukleiinhappe konstruktina, mis on osa retroviiruse või mõnest teisest vektorist. Leitisekohase profülaktilise aine või raviaine manustamise meetodite hulka kuuluvad näiteks parenteraalne manustamine (nt intradermaalne, lihasesisene, intraperitoneaalne, veenisisene ja nahaalne), epiduraalne, kasvajasine ja mukosaalne (nt nina kaudu ja suu kaudu) manustamine. Lisaks võib kasutada pulmonaalset manustamist, nt inhalaatori või nebulisaatori ja aerosoolainega preparaadiga abil. Vaadake nt USA patente nr 6 019 968; 5 985 320; 5 985 309; 5 934 272; 5 874 064; 5

855 913 ja 5 290 540 ning PCT publikatsioone nr WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346 ja WO 99/66903. Ühes teostuses manustatakse leiutisekohane antikeha või antikeha osa, leiutisekohane kombinatsioonravi või kompositsioon Alkermes AIR® kopsusisest ravimimanustamistehnoloogia abil (Alkermes, Inc., Cambridge, Massachusetts, USA). Ühes konkreetses teostuses manustatakse leiutisekohased profülaktilised või raviained lihasesiseselt, veenisiseselt, kasvajasiseselt, suu kaudu, nina kaudu, kopsu kaudu või nahaaluselt. Profülaktilisi või raviaineid võib manustada mistahes sobival moel, näiteks infusioonina või boolussüstina, imendumisel läbi epiteelkihi või mukokutaanse kihi (nt suu limaskest, pära- ja soolestiku limaskestad jne) ning võib manustada koos teiste bioloogiliselt aktiivsete ainetega. Manustamine võib olla süsteemne või paikne.

Ühes teostuses võib antikehaga seotud süsiniku nanotorukeste (CNT, ingl *carbon nanotube*) spetsiifilist seondumist kasvajarakkudega *in vitro*, millele järgneb nende ülimalt spetsiifiline eemaldamine lähi-infrapuna (NIR, ingl *near-infrared*) valgusega, kasutada kasvajarakkude sihtimiseks. Näiteks võib kasutada biotinüleeritud polaarseid rasvu stabiilsete, biosobivate, mittetoksiliste CNT dispersioonide valmistamiseks, mis ühendatakse seejärel ühe või kahe erineva neutraliseeriva avidiini tuletatud ühe või enama kasvaja antigeeni (nt CD22) vastase DVD-Igga (Chakravarty *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105: 8697-8702 (2008)).

Ühes konkreetses teostuses võib olla soovitatav manustada leiutisekohaseid profülaktilisi või raviaineid paiksest ravi vajavasse piirkonda; selleks võib kasutada muu hulgas näiteks paikset infusiooni, süstimist või implantaati, kusjuures implantaat võib olla poorsest või mittepoorsest materjalist, sealhulgas membraan või maatriks, näiteks sialastilised membraanid, polümeerid, kiudmaatriksid (nt Tissuel®) või kollageenmaatriksid. Ühes teostuses manustatakse tõhusas koguses üks või enam leiutisekohast antikeha paiksest ravialuse haigesse kehapiirkonda häire või selle sümptomi ennetamiseks, ravimiseks, kontrolli all hoidmiseks ja/või parandamiseks. Ühes teises teostuses manustatakse häire või selle sümptomi ennetamiseks, ravimiseks, kontrolli all hoidmiseks ja/või parandamiseks tõhusas koguses üks või enam leiutisekohast antikeha paiksest haigesse kehapiirkonda, kombineerituna tõhusa koguse

ühe või enama teraapiaga (nt ühe või enama profülaktilise või raviainega), mis ei hõlma leiutisekohast antikeha.

Ühes teises teostuses võib profülaktilise või raviaine kohale toimetada toimeainet kontrollitult vabastavas või püsivalt vabastavas süsteemis. Ühes teostuses võib

5 kontrollitud või püsiva vabastamise tagamiseks kasutada pumpa (vaadake Langer, *supra*; Sefton, M.V., *CRC Crit. Rev. Biomed. Eng.*, 14: 201-240 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery*, 88: 507-516 (1980); Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 321: 574-579 (1989)).

Ühes teises teostuses võib leiutisekohaste ravide kontrollitud või püsiva vabastamise tagamiseks kasutada polümeerseid materjale (vaadake Goodson, J.M., 6. peatükk, „In

10 Medical Applications of Controlled Release”, vol. II, „Applications and Evaluation”, (Langer ja Wise, toim) (CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, USA, 1984) lk 115-138; Langer ja Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. Phys.*, C23(1): 61-126 (1983); vaadake ka Levy *et al.*, *Science*, 228: 190-192 (1985); During *et al.*, *Ann. Neurol.*, 25: 351-356 (1989); Howard *et al.*, *J. Neurosurg.*, 71: 105-112 (1989)); USA

15 patent nr 5 679 377; USA patent nr 5 916 597; USA patent nr 5 912 015; USA patent nr 5 989 463; USA patent nr 5 128 326; PCT publikatsioon nr WO 99/15154 ja PCT publikatsioon nr WO 99/20253. Toimeainet püsivalt vabastavates preparaatides kasutamiseks sobivate polümeeride näidete hulka kuuluvad muu hulgas polü(2-hüdroksüetüülmetakrülaad), polü(metüülakrülaad), polü(akrüülhape), polü(etüleen-ko-

20 vinüülatsetaat), polü(metakrüülhape), polüglükoliidid (PLG), polüanhüdriidid, polü(N-vinüülpürrolidoon), polü(vinüülalkohol), polüakrüülamiid, polü(etüleenglükool), polülaktiidid (PLA), polü(laktiid-ko-glükoliidid) (PLGA) ja polüortoestrid. Ühes näitlikus teostuses on püsivalt vabastavas preparaadis kasutatav polümeer inertne, väljaimbuvate ebapuhtuste vaba, säilitamisel stabiilne, steriilne ja biolagunev. Veel

25 ühes teostuses võib kontrollitud või püsiva lt vabastava süsteemi paigutada profülaktilise või ravisihemärgi lähedale, mille tulemusel läheb vaja vaid murdosa süsteemsest annusest (vaadake nt Goodson raamatus „Medical Applications of Controlled Release”, *supra*, vol. 2, lk 115-138 (1984)).

Teisi toimeainet kontrollitult vabastavaid süsteeme analüüsitakse ülevaateartiklis, mille

30 autor on Langer (*Science* 249: 1527-1533 (1990)). Toimeainet püsivalt vabastavate

preparaatide valmistamiseks, mis sisaldavad üht või mitut leiutisekohast raviainet, võib kasutada mistahes valdkonna asjatundjale tuntud tehnikat. Vaadake nt USA patent nr 4 526 938, PCT publikatsioon nr WO 91/05548, PCT publikatsioon nr WO 96/20698; Ning *et al.*, „Intratumoral radioimmunotherapy of a human colon cancer xenograft using a sustained-release gel”, *Radiotherapy Oncol.*, 39: 179-189 (1996); Song *et al.*, „Antibody Mediated Lung Targeting of Long-Circulating Emulsions”, *PDA J. Pharm. Sci. Technol.*, 50: 372-377 (1996); Cleek *et al.*, „Biodegradable Polymeric Carriers for a bFGF Antibody for Cardiovascular Application”, *Proceed. Int’l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 24: 853-854 (1997) ja Lam *et al.*, „Microencapsulation of Recombinant Humanized Monoclonal Antibody for Local Delivery”, *Proceed. Int’l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater.*, 24: 759-760 (1997).

Ühes konkreetses teostuses, milles leiutisekohane kompositsioon on profülaktilist või raviainet kodeeriv nukleiinhape, võib nukleiinhapet manustada *in vivo*, et soodustada selle poolt kodeeritava profülaktilise või raviaine ekspressiooni, konstrueerides nukleiinhappe osana sobivast nukleiinhappe ekspressioonivektorist ning manustades seda nõnda, et see muutub rakusiseseks, nt retroviirusvektori abil (vaadake USA patent nr 4 980 286) või otseinjektsiooniga, mikroosakestega pommitamise (nt geenipüssiga; Biolistic®, DuPont) või lipiidide, rakupinna retseptorite või transfekteeeritavate ainetega katmise teel, või manustades nukleiinhapet ühendatuna homeojärjestuse sarnase peptiidiga, mis teadaolevalt on võimeline sisenema rakutuuma (vaadake nt Joliot *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88: 1864-1868 (1991)). Teise võimalusena võib nukleiinhappe sisestada rakusiseselt ja sisestada ekspresseerimiseks peremeesraku DNAsse homoloogilise rekombinatsiooni abil.

Leiutisekohane farmatseutiline kompositsioon on formuleeritud nii, et see sobiks kavandatava manustamismeetodiga. Manustamisteede näidete hulka kuuluvad muu hulgas parenteraalne, nt veenisisene, intradermaalne, nahakaudne, suukaudne (nt inhalatsiooni teel), transdermaalne (nt toopiline), transmukosaalne ja rektaalne manustamine. Ühes konkreetses teostuses valmistatakse kompositsioon tavapäraseid protseduure järgides inimestele veeniseseks, nahaaluseks, lihasesiseseks, suukaudseks, ninakaudseks või toopiliseks manustamiseks sobiva farmatseutilise

kompositsioonina. Tüüpiliselt on veenisiseseks manustamiseks mõeldud kompositsioonid steriilses isotoonilises vesipuhvris lahused. Vajaduse korral võib kompositsioon ühtlasi sisaldada solubiliseerivat ainet ja lokaalset tuimastit, näiteks lignokaiini, et leevendada süstekohas tekkivat valu.

- 5 Kui leiutisekohaseid kompositsioone manustatakse toopiliselt, võib kompositsioonid valmistada salvi, kreemi, transdermaalse plaastri, losjoni, geeli, šampooni, spreid, aerosooli, lahuse, emulsiooni või mõnes teises valdkonna asjatundjale üldteada vormis. vaadake nt „Remington’s Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms”, 19. trükk, Mack Pub. Co., Easton, Pennsylvania, USA (1995).
- 10 Mittepihustatavate toopiliste ravimvormide puhul kasutatakse tavaliselt viskoosseid kuni pooltahkeid või tahkeid vorme, mis sisaldavad kandjat või üht või enamat toopiliseks manustamiseks mõeldud abiainet ning mille dünaamiline viskoossus on eelistatult suurem kui veel. Sobilike preparaatide hulka kuuluvad muu hulgas lahused, suspensioonid, emulsioonid, kreemid, salvid, puudrid, võided, palsamid ja muud
- 15 sarnased, mis on soovi korral steriliseeritud või segatud abiainetega (nt säilitusainetega, stabilisaatoritega, niisutavate ainetega, puhvritega või sooladega) erinevate omaduste, näiteks osmootse rõhu mõjutamiseks. Teiste sobilike toopiliste ravimvormide hulka kuuluvad pihustatavad aerosoolipreparaadid, milles eelistatavalt tahke või vedela inertse kandjaga kombineeritud toimeaine on pakendatud seguna rõhu all oleva lenduva
- 20 ainega (nt gaasiline propellant, nagu FREON®) või pigistatavasse pudelisse. Ravimkompositsioonidesse ja ravimvormidesse võib soovi korral lisada ka niisutavaid aineid ja niiskusesäilitajaid. Selliste lisakoostisosade näited on valdkonnas hästi tuntud.

- Kui meetod hõlmab kompositsiooni manustamist nina kaudu, võib kompositsiooni valmistada aerosooli vormis, spreina, uduna või tilkade vormis. Täpsemalt võib
- 25 leiutisekohaseks kasutamiseks mõeldud profülaktilisi või raviained manustada käepärases aerosoolpihusti vormis surve all olevates pakendites või pihustina sobiva propellendi (nt diklorodifluormetaan, triklorofluormetaan, diklorotetrafluoroetaan, süsinikdioksiid või mõni muu sobiv gaas) abil. Survestatud aerosooli korral võib ühikannust reguleerida ventiiliga, millega manustatakse etteantud kogus. Inhalaatoris

või insuflaatoris kasutatavad (nt želatiinist koosnevad) kapslid või padrunid võivad sisaldada ühendit pulbrisegu kujul ning sobivat pulbribaasi, näiteks laktoosi või tärklis.

Kui meetod hõlmab manustamist suu kaudu, võib kompositsioonid valmistada suukaudses manustamisvormis tablettidena, kapslitena, oblaatidena, geelkapslite, lahustite, suspensioonide ja teiste sarnastena. Tabletid või kapslid võib valmistada tavalisel viisil koos farmatseutiliselt vastuvõetavate abiainetega, nagu näiteks sideained (nt eelželatineeritud maisitärklis, polüvinüülpirrolidoon või hüdroksüpropüülmetüülselluloos); täiteained (nt laktoos, mikrokristalne tselluloos või kaltsiumvesinikfosfaat); määrdeained (nt magneesiumstearaat, talk või ränidioksiid); desintegreerivad ained (nt kartulitärklis või naatriumitärklisglükolaat); või märgumist soodustavad ained (näiteks naatriumlaaurüülsulfaat). Tablette võib katta valdkonnas hästi teada meetoditega. Suukaudselt manustatavad vedelpreparaadid võivad olla muu hulgas näiteks lahuste, siirupite või suspensioonide kujul; samuti võivad need esineda kuivpreparaatidena segamiseks enne kasutamist vee või mõne teise sobiva vehiikuliga. Taolisi vedelaid preparaate võib valmistada tavalisel viisil selliste farmatseutiliselt vastuvõetavate lisaainetega, nagu näiteks suspendeerivad ained (nt sorbitoolsiirup, tselluloosi derivaadid või hüdrogeenitud toidurasvad); emulgeerivad ained (nt letsitiin või kummiaraabik); mittevesivehiikulid (nt mandliõli, õliestrid, etüülalkohol või fraktsioonitud taimeõlid); või säilitusained (nt metüül- või propüül-*p*-hüdroksübensoaadid või sorbiinhape). Preparaadid võivad vajadusel sisaldada ka puhverdavaid sooli, lõhna- ja maitseaineid, värvaineid ning magusaineid. Suukaudseks manustamiseks mõeldud preparaadid võivad olla sobivas ravimvormis, et vabastada profülaktilist (profülaktilisi) või raviainet (raviaineid) kontrollitult või püsivalt.

Meetod võib hõlmata aerosoolainega valmistatud preparaadi manustamist kopsude kaudu, nt inhalaatori või pihusti abil. Vaadake nt USA patente nr 6 019 968; 5 985 320; 5 985 309; 5 934 272; 5 874 064; 5 855 913 ja 5 290 540 ning PCT publikatsioone nr WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346 ja WO 99/66903. Konkreetsetes teostustes manustatakse leiutisekohast antikeha, leiutisekohast kombinatsioonravi ja/või kompositsiooni Alkermes AIR® kopsuravimi manustamistehnoloogia (Alkermes, Inc., Cambridge, Massachusetts, USA) abil.

Meetod võib hõlmata parenteraalseks manustamiseks valmistatud kompositsiooni manustamist süstimise teel (nt boolussüsti või pideva infusiooni teel). Süstimiseks mõeldud preparaadid võivad olla ühikannusvormis (nt ampullides või mitmeannuselistes mahutites) koos lisatud säilitusainega. Kompositsioonid võivad olla 5 suspensioonid, lahused või emulsioonid õli- või vesivehiikulites ja võivad sisaldada formuleerivaid aineid, nagu suspendeerivad, stabiliseerivad ja/või dispergeerivad ained. Teise võimalusena võib toimeaine olla pulbri vormis, mis tuleb enne kasutamist segada sobiva vehiikuli (nt steriilse pürogeenivaba veega).

10 Meetodid võivad täiendavalt hõlmata depoopreparaatide vormis kompositsioonide manustamist. Selliseid pikatoimelisi ravimvorme võib manustada kas implanteerimise teel (nt naha alla või lihase sisse) või lihasesisese süstiga. Niisiis võib kompositsioone valmistada näiteks sobivate polümeersete või hüdrofoobsete ainetega (nt emulsioonina vastuvõetavas õlis) või ioonvahetusvaiguga või vähelahustuvate derivaatidena, (nt vähelahustuva soolana).

15 Leiutiskirjeldusekohased meetodid võivad hõlmata neutraalses või soola vormis valmistatud kompositsioonide manustamist. Farmatseutiliselt sobivate soolade hulka kuuluvad need, mis on valmistatud anioonidega, näiteks ühendid, mis on tuletatud vesinikkloriid-, fosfor-, etaan-, oksaal- või viinhapest ja teistest sarnastest ning need, mis on valmistatud kationidega, näiteks ühendid, mis on tuletatud naatrium-, kaalium- 20 , ammonium-, kaltsium-, raudhüdroksiididest, isopropüülamiinist, trietüülamiinist, 2-etüülaminoetanoolist, histidiinist, prokaiinist jne.

Üldjuhul tarnitakse kompositsioonide koostisained kas eraldi või ühikannuse vormis kokku segatuna; näiteks kuiva lüofiliseeritud pulbri või veevaba kontsentratsioonina hermeetiliselt suletud anumal, nagu ampullis või kotikeses, millele on märgitud 25 toimeaine kogus. Kui manustamisviis on infusioon, siis võib kompositsiooni doseerida infusioonipudeliga, mis sisaldab steriilset farmatseutiliseks kasutamiseks ette nähtud vett või soolalahust. Kui manustamisviis on süstimine, siis võib kasutada süstimiseks mõeldud steriliseeritud vee või soolalahuse ampulli, et koostisosad enne manustamist kokku segada.

Täpsemalt puudutab leiutis ka ühe või enama leiutisekohase profülaktilise või raviaine või ravimkompositsiooni pakendamist hermeetiliselt suletud mahutisse, näiteks ampulli või kotikesse, millele on märgitud aine kogus. Ühes teostuses tarnitakse üks või enam leiutisekohast profülaktilist või raviainet või ravimkompositsiooni kuiva steriilse 5 lüofiliseeritud pulbri või veevaba kontsentraadina hermeetiliselt suletud mahutis ja seda võib lahustada (nt vee või füsioloogilise lahusega) patsiendile manustamiseks sobiva kontsentratsioonini. Eelistatult pakutakse üht või enam leiutisekohast profülaktilist või raviainet või ravimkompositsiooni steriilse lüofiliseeritud pulbrina hermeetiliselt suletud mahutis ühikannuses vähemalt 5 mg, enam eelistatult vähemalt 10 mg, vähemalt 10 15 mg, vähemalt 25 mg, vähemalt 35 mg, vähemalt 45 mg, vähemalt 50 mg, vähemalt 75 mg või vähemalt 100 mg. Ühte või enam leiutisekohast lüofiliseeritud profülaktilist või raviainet või ravimkompositsiooni tuleks säilitada temperatuuril 2 kuni 8 °C nende originaalmahutis ning üht või enam leiutisekohast profülaktilist või raviainet või ravimkompositsiooni tuleks manustada 1 nädala, eelistatult 5 päeva, 72 tunni, 48 tunni, 15 24 tunni, 12 tunni, 6 tunni, 5 tunni, 3 tunni või 1 tunni jooksul pärast nende lahustamist. Ühes teises teostuses tarnitakse üks või enam leiutisekohast profülaktilist või raviainet või ravimkompositsiooni vedeliku kujul hermeetiliselt suletud mahutis, mille peale on märgitud raviaine kogus ja kontsentratsioon. Eelistatult on vedeliku vormis manustatav kompositsioon hermeetiliselt suletud mahutis, mis sisaldab vähemalt 0,25 mg/ml, veel 20 eelistatumalt vähemalt 0,5 mg/ml, vähemalt 1 mg/ml, vähemalt 2,5 mg/ml, vähemalt 5 mg/ml, vähemalt 8 mg/kg, vähemalt 10 mg/ml, vähemalt 15 mg/ml, vähemalt 25 mg/ml, vähemalt 50 mg/ml, vähemalt 75 mg/ml või vähemalt 100 mg/ml. Vedelat vormi peaks säilitama vahemikus 2 °C ja 8 °C originaalmahutis.

Leiutisekohaseid antikehi ja antikehade osi võib lisada parenteraalseks manustamiseks sobivatesse farmatseutilistesse kompositsioonidesse. Eelistatult valmistatakse antikeha 25 või antikeha osad süstitava lahuse kujul, mis sisaldab antikeha 0,1-250 mg/ml. Süstitav lahus võib olla vedelas või lüofiliseeritud ravimvormis ränist või merevaigust viaalis, ampullis või eeltäidetud süstlas. Puhver võib olla L-histidiin (1-50 mM), optimaalselt 5-10 mM, pH väärtusel 5,0 kuni 7,0 (optimaalselt pH 6,0). Teiste sobilike puhvrite 30 hulka kuuluvad näiteks naatriumsuksinaat, naatriumsitraat, naatriumfosfaat või kaaliumfosfaat. Lahuse toksilisuse modifitseerimiseks võib kasutada naatriumkloriidi

- kontsentratsioonil 0-300 mM (vedela ravimvormi jaoks optimaalselt 150 mM). Lüofiliseeritud ravimvormi võib lisada krüoprotektante, peamiselt 0-10% sahharoosi (optimaalselt 0,5-1,0%). Teiste sobilike krüoprotektantide hulka kuuluvad trehaloos ja laktoos. Lüofiliseeritud ravimvormi võib lisada mahuaineid, peamiselt 1-10%
- 5 mannitooli (optimaalselt 2-4%). Stabilisaatoreid võib kasutada nii vedelates kui ka lüofiliseeritud ravimvormides, peamiselt 1-50 mM L-metioniini (optimaalselt 5-10 mM). Teiste sobilike mahuainete hulka kuuluvad glütsiin, arginiin, mille võib lisada 0-0,05% polüsorbaat 80 lahusena (optimaalselt 0,005-0,01%). Täiendavalt kuuluvad pindaktiivsete ainete hulka näiteks polüsorbaat 20 ja BRIJ pindaktiivsed ained.
- 10 Leiutisekohast antikeha või antikeha osa sisaldav farmatseutiline kompositsioon, mis valmistatakse parenteraalseks manustamiseks mõeldud süstitava lahusena, võib täiendavalt sisaldada abiainena kasulikke ainet, näiteks neid, mida kasutatakse ravivalgu (nt antikeha) imendumise või jaotumise suurendamiseks. Eriti kasulik abiaine on hüaluronidaas (näiteks Hylenex® rekombinantne inimese hüaluronidaas).
- 15 Hüaluronidaasi lisamine süstitavale lahusele parandab biosaadavust inimeses pärast parenteraalset manustamist, eelkõige nahaalust manustamist. See võimaldab ka suuremaid süstemahte (st suuremaid kui 1 ml) väiksema valu ja ebamugavustundega ning minimaalset süstekoha reaktsiooni esinemissagedust (vaadake PCT publikatsiooni nr WO 2004/078140 ja USA publikatsiooni nr 2006/104968).
- 20 Leiutisekohased kompositsioonid võivad olla mitmetes vormides. Need võivad olla näiteks vedela, pooltahke ja tahke ravimivormi kujul, nagu vedelad lahused (nt süste- ja infusioonilahused), dispersioonid või suspensioonid, tableti, pillid, pulbrid, liposoomid ja suposiidid. Eelistatav vorm oleneb kavandatud manustamisviisist ja raviotstarbelisest kasutusviisist. Tavaliselt eelistatavad kompositsioonid on süste- või
- 25 infusioonilahuse vormis, nagu kompositsioonid, mis on sarnased nendele, mida kasutatakse inimeste passiivseks immuniseerimiseks teiste antikehadega. Eelistatud manustamisviis on parenteraalne (nt veenisisene, nahaalne, intraperitoneaalne, lihasesisene). Ühes näitlikus teostuses manustatakse antikeha veenisisese infusiooni või süste teel. Veel ühes eelistatud teostuses manustatakse antikeha lihasesisese või
- 30 nahaaluse süste teel.

Tavaliselt peavad ravimkompositsioonid olema tootmise ja säilitamise tingimustes steriilsed ning stabiilsed. Kompositsioon võib olla valmistatud lahuse, mikroemulsioonina, dispersioonina, liposoomina või mõne teise struktuurina, mis sobib ravimi suure kontsentratsiooni tagamiseks. Steriilseid süstelahuseid saab valmistada, kui lisada sobivasse lahustisse vajalikus koguses toimeainet (st antikeha või antikeha osa) koos ühe eelnimetatud koostisosaga või vajadusel nende kombinatsiooniga, millele järgneb filtersteriliseerimine. Dispersioonide valmistamiseks lisatakse tavaliselt toimeaine steriilsele vehiikulile, mis sisaldab standardset dispersioonikeskkonda ja vajadusel teisi eelnimetatud koostisosi. Steriilsete, lüofiliseeritud süstelahuste valmistamiseks kasutatavate steriilsete pulbrite korral on eelistatud valmistamismeetodid vaakumkuivatamine ja spreikuivatamine, mille tulemusel saadakse pulber, mis koosneb toimeainest ning mistahes täiendavast varem filtersteriliseeritud lahuse koostisosast. Lahuse sobiva voolavuse säilimise saab tagada näiteks kattmaterjali abil, nagu letsitiin, vajaliku osakeste suuruse säilitamisega dispersiooni korral ja pindaktiivsete ainete kasutamisega. Süstitavate kompositsioonide pikemajalisema imendumise võib saavutada, kui lisada kompositsioonile aine, mis viivitab imendumist, näiteks monostearaatsoolad ja želatiin.

Leiutisekohaseid seonduvaid valke võib manustada mitmete valdkonnas tuntud meetodite abil, ehkki paljude raviviiside puhul on eelistatud manustamistee/-viis nahaalune süste, veenisisene süste või infusioon. Nagu valdkonna asjatundja mõistab, varieerub manustamistee ja/või manustamisviis olenevalt soovitud tulemustest. Konkreetsetes teostustes võib toimeaine valmistada koos kandjaga, mis kaitsevad toimeainet kiire vabanemise eest, näiteks toimeainet reguleeritult vabastavad preparaadid, sealhulgas implantaadid, transdermaalsed plaastrid ja mikrokapseldatud manustamissüsteemid. Kasutada võib biolagunevaid, biosobivaid polümeere, nagu etüleenvinüülatsetaat, polüanhüdriidid, polüglükoolhape, kollageen, polüortoestrid ja polüpiimhape. Selliste preparaatide valmistamise paljud meetodid on patentitud või on selle valdkonna asjatundjatele üldiselt tuntud. Vaadake nt „Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems”, J.R. Robinson (toim), Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1978.

- Konkreetsetes teostustes võib leiutisekohast antikeha või antikeha osa manustada suu kaudu, näiteks koos inertse lahjendi või sarnase söödava kandjaga. Ühendi (ja soovi korral ka teised koostisosad) võib panna kõva või pehme kestaga želatiinkapslisse, pressida tablettideks või lisada otse ravialuse toidu sisse. Ravimi suukaudseks manustamiseks võib ühendid kombineerida ühe või mitme abiainega ja kasutada neelatavate tablettidena, bukaaltablettidena, dražeedena, kapslitena, eliksiirina, suspensioonidena, siirupitena, vahveltablettidena jms. Leiutisekohase ühendi manustamiseks mitte-parenteraalset manustamisteed kaudu võib vajalik olla ühendi katmine või ühendi manustamine koos inaktiveerumist ennetava ainega.
- 5
- 10 Samuti võivad kompositsioonid sisaldada lisatoimeaineid. Konkreetsetes teostustes valmistatakse leiutisekohasest antikehast või antikeha osast preparaat ja/või manustatakse seda koos ühe või mitme täiendava raviainega, mis on kasulikud häire, mille puhul IL-1 aktiivsus on kahjulik, ravimisel. Näiteks võib leiutisekohasest inimese IL-1 -vastasest antikehast või antikeha osast valmistada preparaat ja/või
- 15 manustatakse seda koos ühe või mitme täiendava antikehadega, mis seonduvad teiste sihtmärkidega (nt antikehadega, mis seonduvad teiste tsütokiinidega või seonduvad rakupinnamolekulidega). Veel võib leiutisekohast üht või mitut antikeha kasutada kombineerituna kahe või enama eelnevalt mainitud raviainega. Taolise kombineeritud ravi puhul võib soodsalt manustada raviaineid väiksemas koguses, vältides nõnda
- 20 mürgistust või komplikatsioone, mis kaasuvad erinevate monoterapiatega.

Konkreetsetes teostustes ühendatakse IL-1 -vastane antikeha või selle fragment poolväärtusaega pikendava valdkonnas tuntud vehiikuliga. Nimetatud vehiikulite hulka kuuluvad muu hulgas Fc-domeen, polüetüleenglükool ja dekstraan. Neid vehiikuleid kirjeldatakse nt USA publikatsioonis seerianumbriga 09/428,082 (praegu USA patent

25 nr 6 660 843).

Ühes konkreetses teostuses manustatakse leiutisekohast antikeha kodeerivaid nukleinhappeid sisaldavad nukleinhapped või mõni teine leiutisekohane profülaktiline või raviaine häire või selle ühe või enama sümptomi raviks, ennetamiseks, kontrolli all hoidmiseks või parandamiseks geeniteraapia teel. Geeniteraapia tähistab teraapiat, mida

viiakse läbi ravialusele ekspresseeritud või ekspresseeritava nukleiinhappe manustamise teel. Leiutise selles teostuses toodavad nukleiinhapped neilt kodeeritavat leiutisekohast antikeha või profülaktilist või raviainet, mis vahendab terapeutilist või profülaktilist mõju.

- 5 Leiutisekohaselt võib kasutada valdkonnas tuntud mistahes geeniteraapia meetodeid. Geeniteraapiameetodite ülevaateartiklite kohta vaadake Goldspiel *et al.*, *Clinical Pharm.*, 12: 488-505 (1993); Wu *et al.*, „Delivery systems for gene therapy”, *Biotherapy*, 3: 87-95 (1991); Tolstoshev, P., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 32: 573-596 (1993); Mulligan, R.C., *Science*, 260: 926-932 (1993) ning Morgan ja Anderson,
- 10 „Human Gene Therapy”, *Ann. Rev. Biochem.*, 62: 191-217 (1993); Robinson, C., *Trends Biotechnol.*, 11: 155 (1993). Valdkonnas üldtuntud rekombinantse DBA tehnoloogia meetodeid, mida saab kasutada, kirjeldatavad Ausubel *et al.* (toim), „Current Protocols in Molecular Biology”, John Wiley & Sons, New York (1993) ning Kriegler, „Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual”, Stockton Press, New
- 15 York, USA (1990). Mitmete geeniteraapiameetodite üksikasjalik kirjeldus on avaldatud USA publikatsioonis nr 2005/0042664 A1.

- IL-1 perekonna liikmetel (IL-1 α ja IL-1 β) on oluline roll mitmete immuun- ja põletikufaktoriteid hõlmavate häirete patoloogias. Siin kirjeldatavat IL-1 seonduvat valku võib manustada indiviidile nimetatud häirete ravimiseks. Ühes teostuses
- 20 kuuluvad leiutisekohase meetodiga, mis hõlmab ravialusele siin kirjeldatud IL-1ga seonduva valgu manustamist, ravitavate haiguste hulka muu hulgas diabeet; uveiid; neuropaatiline valu; osteoartriidist tingitud valu; põletikuvalu; reumatoidartriit; osteoartriit; juveniilne krooniline artriit; septiline artriit; Lyme'i artriit; psoriaatiline artriit; reaktiivne artriit; spondüloartropaatia; süsteemne erütematoosne luupus (SLE);
- 25 Crohni tõbi; haavandiline koliit; põletikulised soolehaigused; autoimmuunne diabeet; insuliinsõltuv suhkurdiabeet; türeoidiit; astma; allergilised haigused; psoriaas; dermatiit; sklerodermia; siirik-peremehe vastu haigus; elundisiiriku äratõukereaktsioon; elundisiirdamisega seotud äge immuunhaigus; elundisiirdamisega seotud krooniline immuunhaigus; sarkoidoos; ateroskleroos; dissemineeritud
- 30 intravaskulaarne koagulatsioon (DIK); Kawasaki tõbi; Grave'i tõbi; nefrootiline

sündroom; kroonilise väsimuse sündroom; Wegeneri granulomatoos; Henoch-Schoenleini purpura; neerude mikroskoopiline vaskuliit; krooniline aktiivne hepatiit; autoimmuunne uveit; septiline šokk; toksilise šoki sündroom; sepsise sündroom; kahheksia; nakkushaigused; parasiithaigused; äge transversaalüeliit; Huntingtoni tantstõbi; Parkinsoni tõbi; Alzheimeri tõbi; insult; primaarne biliaarne tsiirros; hemolüütiline aneemia; pahaloomulised kasvaja; südamerike; müokardi infarkt; Addisoni tõbi; 1. tüüpi sporaadiline polüglandulaarne puudulikkus; 2. tüüpi polüglandulaarne puudulikkus (Schmidt'i sündroom); äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS, ingl *acute respiratory distress syndrome*); alopeetsia; alopeetsia areata; seronegatiivne artropaatia; artropaatia; Reiteri tõbi; psoriaatiline artropaatia; haavandilise koliidiga seotud artropaatia; enteropaatiline sünoviit; klamüüdia; *Yersinia* ja *Salmonella*'ga seotud artropaatia; spondüloartropaatia; ateromatoosne haigus/arterioskleroos; atoopiline allergia; autoimmuunne bulloosne haigus; harilik villtõbi; lehtketendav villtõbi; pemfigoid; lineaarne IgA haigus; autoimmuunne hemolüütiline aneemia; Coombsi positiivne hemolüütiline aneemia; omandatud pernitsioosne aneemia; juveniilne pernitsioosne aneemia; müalgiline entsefaliit/Royal Free haigus; krooniline mukokutaanne kandidiaas; hiidrakuline arteriit (GCA, ingl *giant cell arteritis*); primaarne skleroseeriv hepatiit; krüptogeenne autoimmuunne hepatiit; omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS, ingl *acquired immunodeficiency syndrome*); omandatud immuunpuudulikkusega seotud haigused; hepatiit B; hepatiit C; harilik varieeruv immuunpuudulikkus (harilik varieeruv hüpogammaglobulineemia); dilateeruv kardiomiopaatia; naiste viljatus; munasarjade häire; enneaegne munasarjade häire; fibrotiline kopsuhaigus; krüptogeenne fibroseeruv alveoliit; põletikujärgne interstitsiaalne kopsuhaigus; interstitsiaalne pneumoniit; sidekoe haigusega seotud interstitsiaalne kopsuhaigus ; sidekoe segahaigusega seotud kopsuhaigus; süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus; reumatoidartriidiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus; süsteemse erütematoosse luupusega seotud kopsuhaigus; dermatomüosiidi/polümüosiidiga seotud kopsuhaigus; Sjögreni haigusega seotud kopsuhaigus; anküloseeriva spondüliidiga seotud kopsuhaigus; vaskuliidist tingitud difuusne kopsuhaigus; hemosideroosiga seotud kopsuhaigus; ravimitest tingitud interstitsiaalne kopsuhaigus; fibroos; kiiritusjärgne fibroos; oblitereeriv bronhioliit;

krooniline eosinofiilne pneumoonia; lümfotsüütide infiltratsioonist tingitud kopsuhaigus; infektsioonijärgne interstitsiaalne kopsuhaigus; podagra; autoimmuunne hepatiit; 1. tüüpi autoimmuunne hepatiit (klassikaline autoimmuunne või luupushepatiit); 2. tüüpi autoimmuunne hepatiit (LKM- vastase antikehaga hepatiit);

5 autoimmuunvahendatud hüpoglükeemia; B tüüpi insuliinresistentsus mustendava akantoosiga; hüoparatüroidism; osteoartrid; primaarne skleroseeriv kolangiit; 1. tüüpi psoriaas; 2. tüüpi psoriaas; idiopaatiline leukopeenia; autoimmuunne neutropeenia; neeruhaigus NOS; glomerulonefriit; neerude mikroskoopiline vaskuliit; Lyme'i tõbi; diskoidne erütematoosne luupus; idiopaatiline meeste viljatus;

10 lämmastikoksiidiga seotud meeste viljatus; spermide autoimmuunsus; hulgiskleroos (kõik alatüübid, sealhulgas primaarne progressiivne, sekundaarne progressiivne, relapseeruv-remiteeruv); sümpaatiline oftalmia; sidekoe haigusest tingitud sekundaarne pulmonaalhüpertensioon; Goodpasture'i sündroom; nodoosse polüarteriidi pulmonaalne ilming; äge reumaatiline palavik; reumaatiline spondüliit; Stilli tõbi;

15 süsteemne skleroos; Sjörgreni sündroom; Takayasu tõbi/arteriit; autoimmuunne trombotsütopeenia (AITP); idiopaatiline trombotsütopeenia; autoimmuunne kilpnäärmehaigus; hüpertüroidism; struumaga autoimmuunne hüpotüroidism (Hashimoto tõbi); atroofiline autoimmuunne hüpotüroidism; primaarne müksödeem; fakogeenne uveit; primaarne vaskuliit; vitiliigo; äge maksahaigus; krooniline

20 maksahaigus; alkoholist tingitud tsirroos; alkoholist tingitud maksakahjustus; kolestaas; idiosünkraatiline maksahaigus; ravimitest tingitud hepatiit; mittealkohoolne steatohepatiit; allergia; B rühma streptokokkide (GBS) nakkus; vaimsed häired (nt depressioon ja skisofreenia); Th2 tüüpi ja Th1 tüüpi rakkude vahendatud haigused; äge ja krooniline valu (erinevad valu vormid); vähk (näiteks kopsu-, rinna-, mao-, põie-,

25 käärsoole-, kõhunäärme-, munasarja-, munandi- ja rektaalvähk); pahaloomulised vereloomekasvajad; leukeemia; lümfoom; abetalipoproteineemia; akrotsüanoos; ägedad ja kroonilised parasiitsed või nakkuslikud protsessid; äge leukeemia; äge lümfoblastne leukeemia (ALL); T-rakuline ALL; FAB ALL; äge müeloidne leukeemia (AML); äge või krooniline bakterinakkus; äge pankreatiit; äge neerupuudulikkus;

30 adenokartsinoomid; ektoopilised löögid kojas; AIDSiiga seotud kompleksne dementsus; alkoholist tingitud hepatiit; allergiline konjunktiviit; allergiline kontaktdermatiit;

allergiline riniit; allografti äratõukereaktsioon; alfa-1-antitrüpsiini puudulikkus; amüotroofne lateraalskleroos; aneemia; rinaangiin; eesmise sarve rakkude hävimine; CD3-vastane ravi; fosfolipiididevastaste antikehadega sündroom; retseptorivastase hüpersensitiivsuse reaktsioonid; aordi ja perifeersete veresoonte aneurüsmid;

5 aordidissektsioon; arterite hüpertensioon; arterioskleroos; arteriovenoosne fistul; ataksia; kodade virvendus (kestev või paroksüsmaalne); kodade laperdus; atrioventrikulaarne blokaad; B-rakuline lümfoom; luusiiriku äratõukereaktsioon; luuüdisiiriku (BMT) äratõukereaktsioon; kimbuharu blokaad; Burkitti lümfoom; põletused; südamearütmiad; oimetu müokardi sündroom; südamekasvajad;

10 kardiomiopaatia; põletikuline vastusreaktsioon kardiopulmonaarsele šunteerimisele; kõhresiiriku äratõukereaktsioon; tserebellaarne, kortikaalne degeneratsioon; tserebellaarsed häired; kaootiline multifokaalne kodade tahhükardia; keemiaraviga seotud haigused; krooniline müelotsüütiline leukeemia (CML); krooniline alkoholism; kroonilised põletikulised patoloogiad; krooniline lümfotsütaarne leukeemia (CLL);

15 krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK); krooniline salitsülaatidest tingitud intoksikatsioon; kolorektaalkartsinoom; südame paisupuudulikkus; konjunktiviit; kontaktdermatiit; kopsutekkeline südamehaigus; koronaararterite haigus; Creutzfeldt-Jakobi tõbi; kultuurnegatiivne sepsis; tsüstiline fibroos; tsütokiiniraviga seotud haigused; poksijate dementsus (ingl *dementia pugilistica*); demüeliniseerivad haigused;

20 hemorraagiline dengue palavik; dermatiit; dermatoloogilised seisundid; suhkurdiabeet; diabeedist tingitud arteriosklerootiline haigus; difuusne Lewy kehakeste haigus; dilateerunud kongestiivne kardiomiopaatia; basaalganglionide häired; keskeas avalduv Downi sündroom; ravimitest tingitud liikumishäired ravimitega, mis blokeerivad CNS dopamiini retseptoreid; ravimitundlikkus; ekseem; entsefalomüeliit; endokardiit;

25 endokrinopaatia; epiglottiit; Epstein-Barri viiruse nakkus; erütromelalgia; ekstrapüramidaalsed ja tserebellaarsed häired; perekondlik hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos; looteharknäärme siiriku äratõukereaktsioon; Friedreichi ataksia; perifeersete arterite funktsionaalsed häired; seentest tingitud sepsis; gaasgangreen; maohaavand; glomerulaarnefriit; mistahes elundi või koe siiriku äratõukereaktsioon;

30 gram-negatiivsete bakterite põhjustatud sepsis; gram-positiivsete bakterite põhjustatud sepsis; rakusisestest organismidest tingitud granuloomid; karvaserakuline leukeemia;

Hallervorden-Spatzi tõbi; Hashimoto türeoidiit; heinapalavik; südamesiiriku äratõukereaktsioon; hemokromatoos; hemodialüüs; hemolüütilis-ureemiline sündroom/trombolüütiline trombotsütopeeniline purpura; hemorraagia; A hepatiit; Hisi kimbu arütmiaid; HIV nakkus/HIV neuropaatia; Hodgkini tõbi; hüperkineetilised liikumishäired; hüpersensitiivsusreaktsioonid; hüpersensitiivsuspneumoniit; hüpertensioon; hüpokineetilised liikumishäired; hüpotalamuse-ajuripatsi-neerupearalise telje hindamine; idiopaatiline Addisoni tõbi; idiopaatiline kopsufibroos (IPF); antikehade vahendatud tsütotoksilisus; asteenia; lapseea skeletilihaste atroofia; aordipõletik; A gripp; ioniseeriva kiirguse mõju; iridotsükliit/uveiid/optiline neuriiit; isheemia-reperfusiooni kahjustus; isheemiline insult; juveniilne reumatoidartriit; juveniilne skeletilihaste atroofia; Kaposi sarkoom; neerusiiriku äratõukereaktsioon; *Legionella*; leismanioos; leepira; kortikospinaalsüsteemi haiguskolded; lipõdeem; maksasiiriku äratõukereaktsioon; lümhõdeem; malaaria; pahaloomuline lümfoom; pahaloomuline histiotsütoos; pahaloomuline melanoom; meningiit; meningokokknakkus; metaboolse sündroomiga kaasnev migreeniline peavalu; idiopaatiline migreeniline peavalu; mitokondriaalne multisüsteemne häire; sidekoehaiguse segavorm; monokloonne gammopaatia; multimüeloom; mitmesüsteemne degenerereerumine (Menzeli; Dejerine-Thomase ning Shy-Drageri sündroomid ja Machado-Josephi tõbi); raskekujuline müasteenia; *Mycobacterium avium intracellulare*; *Mycobacterium tuberculosis*; müelodüsplastiline sündroom; müokardi infarkt; müokardi isheemilised häired; ninaneelu kartsinoom; neonataalne krooniline kopsuhaigus; nefriit; nefroos; neurodegeneratiivsed haigused; neurogeensed I tüüpi lihasatroofiad; neutropeeniline palavik; mitte-Hodgkini lümfoom; alakõhuaordi ja selle harude oklusioon; arteriaalsed oklusiivsed haigused; OKT3® ravi; orhiit/epididümiit; orhiiti/vasektoomiat tagasipööravad protseduurid; organomegaalia; osteoporoos; kõhunäärmeiiriku äratõukereaktsioon; kõhunäärmeartsinoom; paraneoplastiline sündroom/pahaloomulise kasvaja põhjustatud hüperkaltseemia; kõrvalkilpnäärmeiiriku äratõukereaktsioon; vaagnapiirkonna põletikuline haigus; aastaringne riniit; perikardi haigus; perifeerne aterosklerootiline haigus; perifeersete veresoonte haigus; peritoniit; pernitsioosne aneemia; *Pneumocystis carinii* põhjustatud kopsupõletik; kopsupõletik; POEMSi sündroom (polüneuropaatia, organomegaalia,

endokrinopaatia, monokloonne gammopaatia ja nahamuutuste sündroom); perfusioonijärgne sündroom; pumpamisjärgne sündroom; MI kardiotoomiajärgne sündroom; preklampsia; progressiivne supranukleaarne halvatus; primaarne pulmonaalhüpertensioon; kiiritusravi; Raynaud' fenomen; Raynaud' tõbi; Refsumi tõbi; kitsa QRS kompleksiga regulaarne tahhükardia; renovaskulaarne hüpertensioon; 5 reperfusioonikahjustus; restriktiivne kardiomiopaatia ; sarkoomid; seniilne korea; Lewy kehakeste tüüpi seniilne dementus; seronegatiivsed artropaatiad; šokk; sirprakuline aneemia; nahaallograafi äratõukereaktsioon; nahamuutuste sündroom; peensoolesiiriku äratõukereaktsioon; tahked kasvajad; spetsiifilised arütmiaid; spinaalne 10 ataksia; spinotserebellaarsed degeneratsioonid; streptokoki põhjustatud müosiit; väikeaju struktuuri kahjustused; subakuutne skleroseeriv panentsefaliit; sünkoop; kardiovaskulaarsüsteemi süüfilis; süsteemne anafülaksia; süsteemse põletikuvastuse sündroom; süsteemse algusega juveniilne reumatoidartriit; telangiiektaasia; obliteeriv tromboangiit; trombotsütopeenia; toksilisus; siirikud; trauma/hemorraagia; III tüüpi 15 hüpersensitiivsuse reaktsioonid; IV tüüpi hüpersensitiivsus; ebastabiilne angiin; ureemia; urosepsis; urtikaaria; südameklapi haigused; veresoonte laienemine; vaskuliit; veenahaigused; veenitromboos; südamevatsakeste fibrillatsioon; viirus- ja seennakkused; viiruslik entsefaliit/aseptiline meningiit; viirusega seotud hemofagotsüütiline sündroom; Wernicke-Korsakoffi sündroom; Wilsoni tõbi; mistahes 20 elundi või koe ksenograafi äratõukereaktsioon; ägedad koronaarsündroomid; äge idiopaatiline polüneuriit; äge põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia; äge isheemia; täiskasvanute Stilli tõbi; koldeline alopeetsia; anafülaksia; fosfolipiidide vastase antikeha sündroom; aplastiline aneemia; arteroskleroos; atoopiline ekseem; atoopiline dermatiit; autoimmuunne dermatiit; *Streptococcus*'e nakkusega seotud 25 autoimmuunne haigus; autoimmuunne enteropaatia; autoimmuunne kuulmiskadu; autoimmuunne lümfoproliferatiivne sündroom (ALPS); autoimmuunne müokardiit; autoimmuunne enneaegne munasarjahäire; blefariit; bronhioektaas; bulloosne pemfigoid; kardiovaskulaarne haigus; katastroofiline fosfolipiidide vastaste antikehade sündroom; tsöliaakia; tservikaalne spondüloos; krooniline isheemia; armistav 30 pemfigoid; hulgiskleroosi riskiga kliiniliselt isoleeritud sündroom (CIS); konjunktiviit; lapseas algav psühhiaatriline haigus; pisarakotipõletik; dermatomüosiit; diabeetiline

retinopaatia; diski rebend; diski prolaps; ravimitest tingitud immuunne hemolüütiline aneemia; endokardiit; endometriosis; endoftalmiit; episkleriit; multiformne erüteem; ulatuslik multiformne erüteem; rasedusaegne pemfigoid; Guillain-Barré sündroom (GBS); heinapalavik; Hughes'i sündroom; idiopaatiline Parkinsoni tõbi; idiopaatiline

5 interstitsiaalne kopsupõletik; IgE-vahendatud allergia; immuunne hemolüütiline aneemia; inkluosioonkehakeste müosiit; nakkuslik silmapõletik; põletikuline demüeliniseeriv haigus; põletikuline südamehaigus; põletikuline neeruhaigus; iriit; keratiit; kuiv keratokonjunktiviit; Kussmauli tõbi või Kussmaul-Meieri tõbi; Landry paralüüs; Langerhans rakkude histiotsütoos; *livedo reticularis*; maakula degeneratsioon;

10 mikroskoopiline polüangiit; Morbus Bechterev; motoorsete neuronite kahjustused; limaskestast pemfigoid; mitmeelundipuudulikkus; raskekujuline müasteenia; müelodüsplastiline sündroom; müokardiit; närvijuure kahjustused; neuropaatia; mitte-A, mitte-B hepatiit; nägemisnärvine neuriit; osteolüüs; polüartikulaarne JRA (juveniilne reumatoidartriit); perifeersetes arterites oklusiivne haigus (PAOD, ingl *peripheral artery*

15 *occlusive disease*); perifeerne veresoontehaigus (PVD, ingl *peripheral vascular disease*); perifeersetes arterites haigus (PAD); flebiit; nodoosne polüarteriit (või sõlmeline periarteriit); polükondriit; reumaatiline polümüalgia (PMR, ingl *polymyalgia rheumatica*); polioos; polüartikulaarne JRA; polüendokriinse puudulikkuse sündroom; polümüosiit; primaarne Parkinsonism; sekundaarne Parkinsonism; prostatiit; puhas

20 erütrotsüütide aplaasia; primaarne neerupealiste puudulikkus; korduv nägemisnärvine neuromüeliit; restenoos; reumaatiline südamehaigus; SAPHO (sünoviit, akne, pustuloos, hüperostoos ja osteiit); sekundaarne amüloidoos; kopsušokk; skleriit; istmikunärvi põletik; sekundaarne neerupealiste puudulikkus; silikooniga seotud sidekoe haigus; Sneddon-Wilkinson dermatiit; anküloseeriv spondüliit; Stevens-

25 Johnsoni sündroom (SJS); süsteemne põletikuvastuse sündroom; temporaalne arteriit; toksoplasma põhjustatud retiniit; toksiline epidermaalne nekrolüüs; transversaalne müeliit; TRAPS (tuumori nekroosi faktori 1. tüüpi retseptoriga (TNFR) seotud perioodiline sündroom); B tüüpi insuliinresistentsus mustendava akantoosiga; 1. tüüpi allergiline reaktsioon; II tüüpi diabeet; harilik interstitsiaalne kopsupõletik (UIP, ingl *usual*

30 *interstitial pneumonia*); vernaalne konjunktiviit; viiruslik retiniit; Vogt-Koyanagi-

Harada sündroom (VKH-sündroom); märja maakula degeneratsioon; haava paranemine; *Yersinia* ja *Salmonella*'ga seotud artropaatia.

Leitisekohast seonduvat valku võib kasutada autoimmuunhaiguseid, täpsemalt neid, mis on seotud põletiku, reumatoidartriidi (RA), osteoartriidi, psoriaasi ning
5 hulgiskleroosiga (MS) ja teisi autoimmuunhaiguseid põdevate inimeste raviks.

Leitisekohast antikeha või antikeha osa võib manustada ka ühe või enama täiendava raviainega, mis on kasulik autoimmuunsete ja põletikuliste haiguste raviks.

Ühes teostuses kuuluvad haiguste, mida saab ravida või diagnoosida leitisekohaste kompositsioonide ja meetoditega, hulka muu hulgas primaarsed ja metastaatilised
10 vähid, sealhulgas rinna-, käärsoole-, pärasoole-, kopsu-, orofarüingealse piirkonna, alumise neelu, söögitoru-, mao-, kõhunäärme-, maksa-, sapipõie- ja sapijuhade-, peensoole-, kusejuha (sealhulgas neeru-, põie- ja uroteeli-), naise suguteede (sealhulgas nii emakakaela-, emaka- ja munajuhade kui ka koriokartsinoom ning gestatsiooni trofoblastiline kasvaja), mehe suguteede (sealhulgas eesnäärme-, seemnepõiekestes-,
15 munandite- ja sugurakkude kasvajakad), endokriinsete näärmete (sealhulgas kilpnäärme-, neerupealiste- ja ajuripatsi näärmete) ja nahakartsinoomid, samuti ka hemangioomid, melanoomid, sarkoomid (sealhulgas need, mis tekkivad luudes ja pehmetes kudedes, aga ka Kaposi sarkoom), aju-, närvi-, silma- ja ajukelmekasvajad (sealhulgas astrotsütoomid, glioomid, glioblastoomid, retinoblastoomid, neuroomid,
20 neuroblastoomid, schwannoomid ja meningioomid), hematopoetilistest pahaloomulistest kasvajatest, nagu leukeemiad ja lümfoomid (nii Hodgkini kui ka mitte-Hodgkini lümfoomid) tekkivad tahked kasvajakad.

Ühes teises teostuses kasutatakse leitisekohast antikeha või selle antigeeniga seonduvat osa vähi ravimiseks või kasvaja metastaseerumise ennetamiseks. Nimetatud
25 ravi võib hõlmata antikeha või selle antigeeniga seonduva osa manustamist üksi või kombinatsioonis mõne teise raviaine või raviga, näiteks kiiritusravi ja/või keemiaravi-ainega.

Leiutisekohaseid antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi võib kombineerida ainetega, mille hulka kuuluvad muu hulgas antineoplastilised ained, kiiritusravi, keemiaravi, näiteks DNAd alküülivad ained, tsisplatiin, karboplatiin, tubuliinivastased ained, paklitakseel, dotsetakseel, taksool, doksorubitsiin, gemtsitabiin, Gemzar, 5 antratsükliinid, adriamütsiin, topoisomeraas I inhibiitorid, topoisomeraas II inhibiitorid, 5-fluorouratsiil (5-FU), leukovoriin, irinotekaan, retseptor-türosiinkinaasi inhibiitorid (nt erlotiniib, gefitiniib), COX-2 inhibiitorid (nt tselekoksiib), kinaaside inhibiitorid ja siRNAd.

Leiutisekohast seonduvat valku võib manustada ka koos ühe või enama täiendava raviainega, mis on kasulikud mitmesuguste haiguste ravis.

Leiutisekohaseid antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi võib selliste haiguste ravimisel kasutada üksi või kombinatsioonis. On mõistetav, et leiutisekohaseid antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi võib kasutada üksi või kombinatsioonis täiendava ainega, nt raviainega, kusjuures nimetatud raviaine valib valdkonna asjatundja ettenähtud eesmärgi kohaselt. Näiteks võib täiendav aine olla raviaine, mis on valdkonnas teadaolevalt kasulik leiutisekohase antikehaga ravitava haiguse või seisundi raviks. Täiendav aine võib olla ka aine, mis lisab ravimkompositsioonile kasuliku omaduse, nt aine, mis mõjutab kompositsiooni viskoossust.

Veel peaks olema mõistetav, et kombinatsioonid, mis on hõlmatud selle leiutise ulatusse, on nende ettenähtud eesmärgiks kasulikud kombinatsioonid. Allpool esitatud ainetel on illustratiivne eesmärk ja need ei ole mõeldud piiravatena. Kombinatsioonid, mis kuuluvad sellesse leiutisse, võivad koosneda leiutisekohastest antikehadest ja vähemalt ühest järgnevas nimekirjas esitatud täiendavast aineist. Kombinatsioon võib sisaldada ka rohkem kui üht täiendavat ainet, nt kaht või kolme täiendavat ainet, kui kombinatsioon on selline, et valmistatud kompositsioon täidab selle ettenähtud funktsiooni.

Eelistatud kombinatsioonid sisaldavad mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse ka NSAIDsideks, mille hulka kuuluvad ravimid, nagu ibuprofeen. Teised eelistatud kombinatsioonid sisaldavad kortikosteroide, sealhulgas

prednisolooni. Steroidide üldteada kõrvalmõjusid saab vähendada või isegi elimineerida vajaliku steroidiannuse vähendamisega, kui patsiente ravitakse kombinatsioonis leiutisekohaste IL-1 -vastaste antikehadega. Reumatoidartriidi raviks mõeldud raviainete, millega võib kombineerida leiutisekohast antikeha või antikeha

5 mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised: tsütokiine supresseerivad põletikuvastased ravimid (CSAIDs, ingl *cytokine suppressive anti-inflammatory drugs*); teiste inimese tsütokiinide või kasvufaktorite, näiteks NF κ B, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, IL-21, interferoonide, EMAP-II, GM-CSF α , FGF β ja PDGF β vastased antikehad või antagonistid. Leiutisekohaseid

10 antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi võib kombineerida rakupinnamolekulide, näiteks CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA või nende ligandide, sealhulgas CD154 (gp39 või CD40L) vastaste antikehadega.

Raviaine eelistatud kombinatsioonid võivad autoimmuun- ja sellele järgnevat

15 põletikukaskaadi mõjutada erinevates etappides. Eelistatud näidete hulka kuuluvad TNF α antagonistid, näiteks kimäärsed humaniseeritud või inimese TNF-vastased antikehad, D2E7, (PCT publikatsioon WO 97/29131), CA2 (RemicadeTM), CDP 571 ja lahustuv p55 või p75 TNF retseptor, nende derivaadid (p75TNFR1gG (EnbrelTM) või p55TNFR1gG (Lenercept)) ning ka TNF t konverteeriva ensüümi (TACE, ingl *TNF*

20 *converting enzyme*) inhibiitorid; sarnaselt võivad IL-1 inhibiitorid (interleukiin-1-konverteeriva ensüümi inhibiitorid, IL-1RA jne) olla samal põhjusel tõhusad. Teiste eelistatud kombinatsioonide hulka kuulub interleukiin-11. Veel üks eelistatud kombinatsioon sisaldab teisi autoimmuunvastuse peaosalisi, mis võivad toimida IL-1 funktsiooniga paralleelselt, sellest sõltumatult või sellega kooskõlas. Veel üks eelistatud

25 kombinatsioon sisaldab mitteammendavaid CD4-vastaseid inhibiitoreid. Veel teised eelistatud kombinatsioonid sisaldavad kostimulatoorse raja antagoniste CD80 (B7.1) või CD86 (B7.2), sealhulgas lahustuvaid retseptoreid või antagonistlikke ligande.

Leiutisekohaseid antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi võib kombineerida ka ainetega, nagu metotreksaat, 6-MP, asatiopriin, sulfasalasiin, mesalasiin, olsalasiin

30 klorokviniin/hüdroksüklorokviin, pentsillamiin, aurotiomalaat (lihasesisene ja

- suukaudne), kolhitsiin, kortikosteroidid (suukaudne, sissehingata ja paikne süst), beeta-2 adrenoretseptori agonistid (salbutamool, terbutaliin, salmeteraal), ksantiinid (teofülliin, aminofülliin), kroomglükaat, nedokromiil, ketotifeen, ipratroopium ja oksitroopium, tsüklosporiin, FK506, rapamütsiin, mükofenolaat-mofetiil, leflunomiid,
- 5 NSAIDid, näiteks ibuprofeen, kortikosteroidid, nagu prednisoloon, fosfodiesteriini inhibiitorid, adenosini agonistid, trombivastased ained, komplemendi inhibiitorid, adrenergilised ained, ained, mis mõjutavad põletikutsütokiinide, näiteks TNF- või IL-1 (nt IRAK, NIK, IKK, p38 või MAP-kinaasi inhibiitorid) signaliseerimist, IL-1 konverteeriva ensüümi inhibiitorid, TNF konverteeriva ensüümi (TACE) inhibiitorid,
- 10 T-rakkude signaliseerimise inhibiitorid, nagu kinaasi inhibiitorid, metalloproteinaasi inhibiitorid, sulfasalasiin, asatiopriin, 6-merkaptopuriinid, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, lahustuvad tsütokiinide retseptorid ja nende derivaadid (nt lahustuv p55 või p75 TNF retseptor ja derivaadid p75TNFR1gG (Enbrel™) ning p55TNFR1gG (Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, põletikuvastased tsütokiinid (nt
- 15 IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 ja TGF), tselekoksiib, foolhape, hüdroksüklorokviinsulfaat, rofekoksiib, etanertsept, infliksimaab, naprokseen, valdekoksiib, sulfasalasiin, metüülprednisoloon, meloksikaam, metüülprednisoloonsetaate, kuldnaatriumtiomalaat, aspiriin, triamkinoonsetoniid, propoksüfeennapsülaad/APAP, folaat, nabumetoon, diklofenak, piroksikaam, etodolak, diklofenanaatrium, oksaproosiin, oksükodoon-HCl,
- 20 hüdrokodoonbitartraat/APAP, diklofenanaatrium/misoprostool, fentanüül, anakinra, inimese rekombinantne, tramadool-HCl, salsalaat, sulindak, tsüanokobalamiin/fa/püridoksiin, atsetaminofeen, alendronaatrium, prednisoloon, morfiinsulfaat, lidokaiin-HCl, indometatsiin, glukoosamiinsulfaat/kondroitiin, amitriptüliin-HCl, sulfadiasiin, oksükodoon-HCl/atsetaminofeen, olopatadiin-HCl,
- 25 misoprostool, naprokseennaatrium, omeprasool, tsüklofosfamiid, rituksimaab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, IL-18-vastane antikeha, IL-15-vastane antikeha, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801 ja mesopraam. Eelistatud kombinatsioonide hulka kuuluvad metotreksaat või leflunomiid ja keskmise või raske reumatoidartriidi puhul tsüklosporiin.
- 30 Täiendavate ainete, mida võib samuti kasutada kombinatsioonis seonduva valguga reumatoidartriidi (RA) ravimiseks, mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised:

mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAIDid); tsütokiine supresseerivad põletikuvastased ravimid (CSAIDid); CDP-571/BAY-10-3356 (humaniseeritud TNF -vastane antikeha; Celltech/Bayer); cA2/infliksimaab (kimäärne TNF -vastane antikeha; Centocor); 75 kDTNFR-IgG/etanertsept (75 kD TNF retseptor-IgG liitvalk; Immunex; vaadake nt Moreland *et al.* (sisukokkuvõte nr 813), *Arthritis Rheum.*, 37: S295 (1994); Baumgartner *et al.*, *J. Invest. Med.*, 44 (3): 235A (1996.a märtsis); 55 kDTNF-IgG (55 kD TNF retseptor-IgG liitvalk; Hoffmann-LaRoche); IDEC-CE9.1/SB 210396 (mitteammendav primatiseeritud CD4-vastane antikeha; IDEC/SmithKline; vaadake nt Kaine *et al.* (sisukokkuvõte nr 195), *Arthritis Rheum.*, 38: S185 (1995));

10 DAB 486-IL-2 ja/või DAB 389-IL-2 (IL-2 liitvalgud; Seragen; vaadake nt Sewell *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 36 (9): 1223-1233 (1993.a septembris)); Tac-vastane antikeha (humaniseeritud IL-2R -vastane; Protein Design Labs/Roche); IL-4 (põletikuvastane tsütokiin; DNAX/Schering); IL-10 (SCH 52000; rekombinantne IL-10, põletikuvastane tsütokiin; DNAX/Schering); IL-4; IL-10 ja/või IL-4 agonistid (nt agonist-antikehad);

15 IL-1RA (IL-1 retseptori antagonist; Synergen/Amgen); anakinra (Kineret®/Amgen); TNF-bp/s-TNF (lahustuv TNFiga seonduv valk; vaadake nt Evans *et al.* (sisukokkuvõte nr 1540), *Arthritis Rheum.*, 39 (9)(lisa): S284 (1996)); Kapadia *et al.*, *Amer. J. Physiol. - Heart and Circulatory Physiology*, 268: H517-H525 (1995)); RP73401 (fosfodiesteraasi tüüp IV inhibiitor; vaadake nt Chikanza *et al.* (sisukokkuvõte nr 1527),

20 *Arthritis Rheum.*, 39 (9)(lisa): S282 (1996)); MK-966 (COX-2 inhibiitor; vaadake nt Erich *et al.* (sisukokkuvõtted nr 328 ja 329), *Arthritis Rheum.*, 39 (9) (lisa): S81 (1996)); iloprost (vaadake nt Scholz, P. (sisukokkuvõte nr 336), *Arthritis Rheum.*, 39 (9) (lisa): S82 (1996)); metotreksaat; talidomiid (vaadake nt Lee *et al.* (sisukokkuvõte nr 1524), *Arthritis Rheum.*, 39 (9) (lisa): S282 (1996)) ning talidomiidisarnased ravimid (nt

25 Celgen); leflunomiid (põletikuvastane ja tsütokiinide inhibiitor; vaadake nt Finnegan *et al.* (sisukokkuvõte nr 627), *Arthritis Rheum.*, 39 (9) (lisa): S131 (1996)); Thoss *et al.*, *Inflamm. Res.*, 45: 103-107 (1996)); traneksaanhape (plasminogeeni aktivatsiooni inhibiitor; vaadake nt Ronday *et al.* (sisukokkuvõte nr 1541), *Arthritis Rheum.*, 39 (9) (lisa): S284 (1996)); T-614 (tsütokiinide inhibiitor; vaadake nt Hara *et al.*

30 (sisukokkuvõte nr 1526), *Arthritis Rheum.*, 39 (9) (lisa): S282 (1996)); prostaglandiin E1 (vaadake nt Moriuchi *et al.* (sisukokkuvõte nr 1528), *Arthritis Rheum.*, 39 (9) (lisa):

S282 (1996)); Tenidap (mittesteroidne põletikuvastane ravim; vaadake nt Guttadauria, M. (sisukokkuvõte nr 1516), *Arthritis Rheum.*, 39 (9) (lisa): S280 (1996)); naprokseen (mittesteroidne põletikuvastane ravim; vaadake nt Fiebich *et al.*, *Neuro Report*, 7: 1209-1213 (1996)); meloksikaam (mittesteroidne põletikuvastane ravim); ibuprofeen
5 (mittesteroidne põletikuvastane ravim); piroksikaam (mittesteroidne põletikuvastane ravim); diklofenak (mittesteroidne põletikuvastane ravim); indometatsiin (mittesteroidne põletikuvastane ravim); sulfasalasiin (vaadake nt Farr *et al.* (sisukokkuvõte nr 1519), *Arthritis Rheum.*, 39 (9) (lisa): S281 (1996)); asatiopriin (vaadake nt Hickey *et al.* (sisukokkuvõte nr 1521), *Arthritis Rheum.*, 39 (9) (lisa): S281
10 (1996)); ICE inhibiitor (ensüümi interleukiin-1 konverteeriv ensüüm inhibiitor); zap-70 ja/või lck inhibiitor (türosiinkinaas zap-70 või lck inhibiitor); VEGF inhibiitor ja/või VEGFR inhibiitor (vaskulaarse endoteeli kasvufaktori või vaskulaarse endoteeli kasvufaktor retseptori inhibiitorid; angiogeneesi inhibiitorid); kortikosteroidsed põletikuvastased ravimid (nt SB203580); TNF-konvertaasi inhibiitorid; IL-12-vastased
15 antikehad; IL-18-vastased antikehad; interleukiin-11 (vaadake nt Keith Jr. *et al.* (sisukokkuvõte nr 1613), *Arthritis Rheum.*, 39 (9) (lisa): S296 (1996)); interleukiin-13 (vaadake nt Bessis *et al.* (sisukokkuvõte nr 1681), *Arthritis Rheum.*, 39 (9) (lisa): S308 (1996)); interleukiin-17 (vaadake nt Lotz *et al.* (sisukokkuvõte nr 559), *Arthritis Rheum.*, 39 (9) (lisa): S120 (1996)); kuld; penitsillamiin; klorokviin; kloorambutsiil;
20 hüdroksüklorokviin; tsüklosporiin; tsüklofosfamiid; kõigi lümfelundite kiiritamine; tümotsüütidevastane globuliin; CD4-vastased antikehad; CD5-toksiinid; suu kaudu manustatavad peptiidid ja kollageen; lobensariit-dinaatrium; tsütokiine reguleerivad ained (CRAs, ingl *Cytokine Regulating Agents*) HP228 ja HP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.); ICAM-1 antisens fosforotioaat oligo-desoksünukleotiidid
25 (ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); lahustuv komplemendi retseptor 1 (TP10; T Cell Sciences, Inc.); prednisoon; orgoteiin; glükoosaminoglükaan polüsulfaat; minotsükliin; IL2R-vastased antikehad; mereloomadelt ja taimedest pärit rasvad (kalade ja taimeseemnete rasvhapped; vaadake nt DeLuca *et al.*, *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 21: 759-777 (1995)); auranofiin; fenüülbutasoon; meklofenaamhape;
30 flufenaamhape; intravenoosne immunoglobuliin; sileutoon; asaribiin; mükofenoolhape (RS-61443); takroliimus (FK-506); siroliimus (rapamütsiin); amipriiloos (terafektiin);

kladribiin(2-klorodeoksüadenosiin); metotreksaat; Bcl-2 inhibiitorid (vaadake Bruncko *et al.*, *J. Med. Chem.*, 50 (4), 641-662 (2007)); viirusvastased ained ja immuunmoduleerivad ained.

Reumatoidartriidi ravimiseks manustatakse ühes teostuses seonduvat valku või selle
 5 antigeeniga seonduvat osa kombineerituna ühega järgmistest toimeainetest: KDR-i väikesemolekulilised inhibiitorid , Tie-2 väikesemolekulilised inhibiitorid; metotreksaat; prednisoon; tselekoksiib; foolhape; hüdroksüklorokviinsulfaat; rotekoksiib; etanertsept; infliksimaab; leflunomiid; naprokseen; valdekoksiib; sulfasalasiin; metüülprednisoloon; ibuprofeen; meloksikaam;
 10 metüülprednisoloonatsetaat; kuldnaatriumtiomalaat; aspiriin; asatiopriin; triamtsinoloonatsetoniid; propoksüfeennapsülaat/APAP; folaat; nabumetoon; diklofenak; piroksikaam; etodolak; diklofenaknaatrium; oksaproosiin; oksükodoon-HCl; hüdrokodoonbitartraat/APAP; diklofenaknaatrium/misoprostool; fentanüül; anakinra, inimese rekombinantne; tramadool-HCl; salsalaat; sulindak; tsüanokobalamiin/fa/
 15 püridoksiin; atsetamnofeen; alendronaataatrium; prednisoloon; morfiinsulfaat; lidokaiinvesinikkloriid; indometatsiin; glükoosamiinsulfaat/kondroitiin; tsüklosporiin; amitriptüliin-HCl; sulfadiasiin; oksükodoon-HCl/atsetaminofeen; olopatadiin-HCl; misoprostool; naprokseennaatrium; omeprasool; mükofenolaatmofetiil; tsüklofosfamiid; rituksimaab; IL-1 TRAP; MRA; CTLA4-IG; IL-18 BP; IL-12/23; IL-
 20 18-vastane; IL-15-vastane; BIRB-796; SCIO-469; VX-702; AMG-548; VX-740; Roflumilast; IC-485; CDC-801 ja mesopraam.

Põletikulise soolehaiguse raviks mõeldud raviainete, millega leiutisekohaseid seonduvaid valke võib kombineerida, mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised: budenosiid; epidermaalne kasvufaktor; kortikosteroidid; tsüklosporiin, sulfasalasiin;
 25 aminosaltsülaadid; 6-merkaptopuriin; asatiopriin; metronidasool; lipoksügenaasi inhibiitorid; mesalamiin; olsalasiin; balsalasiid; antioksidandid; tromboksaani inhibiitorid; IL-1 retseptori antagonistid; IL-1 -vastased mAbd; IL-6-vastased mAbd; kasvufaktorid; elastaasi inhibiitorid; püridinüül-imidasoolühendid; teiste inimese tsütokiinide või kasvufaktorite, näiteks TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15,
 30 IL-16, IL-17, IL-18, EMAP-II, GM-CSFi, FGFi ja PDGFi vastased antikehad või

antagonistid. Leiutisekohaseid antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi võib kombineerida rakupinnamolekulide, näiteks CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 või nende ligandidega. Leiutisekohaseid antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi võib kombineerida ka ainetega, nagu metotreksaat, tsüklosporiin, FK506, rapamütsiin, mükofenolaat-mofetiil, leflunomiid, NSAIDid, näiteks ibuprofeen, kortikosteroidid, nagu prednisoloon, fosfodiesteraasi inhibiitorid, adensosiini agonistid, trombivastased ained, komplemendi inhibiitorid, adrenergilised ained, ained, mis mõjutavad põletikutsütokiinide, näiteks TNF- või IL-1 (nt IRAK, NIK, IKK, p38 või MAP-kinaasi inhibiitorid) signaliseerimist, IL-1 konverteeriva ensüümi inhibiitorid, TNF konverteeriva ensüümi inhibiitorid, T-rakkude signaliseerimise inhibiitorid, nagu kinaasi inhibiitorid, metalloproteinaasi inhibiitorid, sulfasalasiin, asatiopriin, 6-merkaptopuriinid, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, lahustuvad tsütokiinide retseptorid ja nende derivaadid (nt lahustuv p55 või p75 TNF retseptor, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) ja põletikuvastased tsütokiinid (nt IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 ja TGF) ning Bcl-2 inhibiitorid.

Crohni tõve raviks mõeldud raviainete, millega seonduvaid valke võib kombineerida, näidete hulka kuuluvad järgmised: TNF antagonistid, näiteks TNF-vastased antikehad, adalimumaab (PCT publikatsioon nr WO 97/29131; HUMIRA®), CA2 (REMICADE), CDP 571, TNFR-Ig konstruktid, (p75TNFRiGg (ENBREL®) ja p55TNFRiGg (LENERCEPT™)) inhibiitorid ning PDE4 inhibiitorid. Leiutisekohaseid antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi võib kombineerida kortikosteroididega, näiteks budenosiidi ja deksametasooniga. Leiutisekohaseid antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi võib kombineerida ka ainetega, nagu sulfasalasiin, 5-aminosalitsüülhape ja olsalasiin, ning ainetega, mis mõjutavad põletikutsütokiinide, nagu IL-1 sünteesi või toimet, näiteks IL-konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja IL-1ra. Leiutisekohaseid antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi võib kasutada ka T-rakkude signaliseerimise inhibiitoritega, näiteks türosiinkinaasi inhibiitorite 6-merkaptopuriinidega. Leiutisekohaseid antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi võib kombineerida IL-11ga. Leiutisekohaseid antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi võib kombineerida mesalamiini, prednisooni, asatiopriini, merkaptopuriini, infliksimaabi, metüülprednisoloonnaatriumsuktsinaadi,

difenoksülaadi/atropiinsulfaadi, loperamiidvesinikkloriidi, metotreksaadi, omeprasooli, folaadi, tsiprofloksatsiini/dekstroos-vee, hüdrokodoonbitarraadi/APAPi, tertatsükliinvesinikkloriidi, fluotsinoniidi, metronidasooli, timerosaali/boorhape, kolestüramiini/sahharoosi, tsiprofloksatsiinvesinikkloriidi, hüostsüamiinsulfaadi, 5 meperidiinvesinikkloriidi, midasolaamvesinikkloriidi, oksükodoon-HCl/atsetaminofeeni, prometasiinvesinikkloriidi, naatriumfosfaadi, sulfametoksasooli/trimetoprimi, tselekoksiibi, polükarbofiili, propoksüfeennapsülaadi, hüdrokortisooni, multivitamiinide, balsalasiid-dinaatriumi, kodeiinfosfaadi/APAPi, kolesevelaam-HCl, tsüanokobalamiini, foolhape, levofloksatsiini, 10 metüülprednisolooni, natalisumaabi ja interferoon-gammaga.

Hulgiskleroosi (MS) raviks mõeldud raviainete, millega võib leutisekohaseid seonduvaid valke kombineerida, mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised: kortikosteroidid; prednisoloon; metüülprednisoloon; asatiopriin; tsüklofosfamiid; tsüklosporiin; metotreksaat, 4-aminopüridiin; tisanidiin; interferoon- 1a (AVONEX; 15 Biogen); interferoon- 1b (BETASERON; Chiron/Berlex); interferoon- -n3) (Interferon Sciences/Fujimoto), interferoon- (Alfa Wassermann/J&J), interferoon- 1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), peginterferoon- -2b (Enzon/Schering-Plough), kopolümeer 1 (Cop-1; COPAXONE; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); hüperbaarne hapnik; veenisiselt manustatav immunoglobuliin; klabriin; teiste 20 inimese tsütokiinide või kasvufaktorite, näiteks TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, EMAP-II, GM-CSFi, FGFi ja PDGFi vastased antikehad või antagonistid. Leutisekohaseid seonduvaid valke võib kombineerida rakupinnamolekulide vastaste antikehadega, näiteks CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 või nende 25 ligandidega. Leutisekohaseid seonduvaid valke võib kombineerida ka ainetega, nagu metotreksaat, tsüklosporiin, FK506, rapamütsiin, mükofenolaat-mofetiil, leflunomiid, NSAIDid, näiteks ibuprofeen, kortikosteroidid, nagu prednisoloon, fosfodiesteraasi inhibiitorid, adensosiini agonistid, trombivastased ained, komplemendi inhibiitorid, adrenergilised ained, ained, mis mõjutavad põletikutsütokiinide, näiteks TNF- või IL- 30 1 (nt IRAK, NIK, IKK, p38 või MAP-kinaasi inhibiitorid) signaliseerimist, IL-1 konverteeriva ensüümi inhibiitorid, TACE, T-rakkude signaliseerimise inhibiitorid,

nagu kinaasi inhibiitorid, metalloproteinaasi inhibiitorid, sulfasalasiin, asatiopriin, 6-merkaptopuriinid, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, lahustuvad tsütokiinide retseptorid ja nende derivaadid (nt lahustuv p55 või p75 TNF retseptor, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), põletikuvastased tsütokiinid (nt IL-4, IL-10, IL-13 ja TGF) ning Bcl-2 inhibiitorid.

Hulgiskleroosi raviks mõeldud raviainete, millega võib leiutisekohaseid seonduvaid valke kombineerida, näidete hulka kuuluvad interferoon- , näiteks IFN 1a ja IFN 1b; kopaksoon; kortikosteroidid; kaspasid inhibiitorid, näiteks kaspas-1 inhibiitorid; IL-1 inhibiitorid; TNF inhibiitorid ning CD40 ligandi ja CD80 vastased anti kehad.

10 Leiutisekohaseid seonduvaid valke võib kombineerida ka ainetega, nagu alemtusumaab, dronabinool, Unimed, daklisumaab, mitoksantroon, ksaliiprodeenvesinikkloriid, fampridiin, glatirameeratsetaat, natalisumaab, sinnabidool, a-immunokiin NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, kemokiinide retseptorite antagonistid, BBR-2778, kalagualiin, CPI-1189, LEM (liposoomi kapseldatud mitoksantroon), THC.CBD (kannabinoidide agonist) MBP-8298, mesopraam (PDE4 inhibiitor), MNA-715, IL-6 retseptori vastane anti keha, neurovaks, pifrenidoon Allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampaneel, teriflunomiid, TGF-beeta2, tiplimotiid, VLA-4 antagonistid (näiteks TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), interferoon-gamma antagonistid, IL-4 agonistid.

20 Angiini raviks mõeldud raviainete, millega võib leiutisekohaseid seonduvaid valke kombineerida, mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised: aspiriin, nitroglütseriin, isosorbiidmononitrat, isosorbiidmononitrat, metoproloolsuksinaat, atenolool, metoprololtartraat, amlodipiinbesülaad, dilitiaseemvesinikkloriid, isosorbiiddinitrat, klopidogreelbisulfaat, nifedipiin, atorvastatiinkaltsium, 25 kaaliumkloriid, furosemiid, simvastatiin, verapamiil-HCl, digoksiin, propranolool-HCl, karvedilool, lisinopriil, sprionolaktoon, hüdroklorotiasiid, enalapriilmaleaat, nadolool, ramipriil, enoksapariinnaatrium, hepariinnaatrium, valsartaan, sotaloolvesinikkloriid, fenofibraat, esetimiib, bumetaniid, losartaankaalium, lisinopriil/hüdroklorotiasiid, felodipiin, kaptopriil, bisoproloolfumaraat.

Anküloseeriva spondüliidi raviks mõeldud raviainete, millega võib leiutisekohaseid seonduvaid valke kombineerida, mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised: ibuprofeen, diklofenak ja misoprostool, naprokseen, meliksokaam, indometatsiin, diklofenak, tselekoksiib, rofekoksiib, sulfasalasiin, metotreksaat, asatiopriin, 5 minotsükliin, prednisoon, etanertsept, infliksimaab,

Astma raviks mõeldud raviainete, millega võib leiutisekohaseid seonduvaid valke kombineerida, mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised: albuterool, salmeterool/flutikasoon, montelukast-naatrium, flutikasoonpropionaat, budesoniid, prednisoon, salmeteroolksinafoaat, levalbuteroolvesinikkloriid, 10 albuteroolsulfaat/ipratroopium, prednisoloonnaatriumfosfaat, triamtsinoloonatsetoniid, beklometasoonidipropionaat, ipratroopiumbromiid, asitromütsiin, pirbuteroolatsetaat, prednisoloon, veevaba teofülliin, metüülpredisoolon naatriumsuktsinaat, klaritromütsiin, safirlukast, formoteroolfumaraat, gripiviiruse vaktsiin, metüülprednisoloon, amoksitsilliin-trihüdraat, flunisoliid, allergiasüst, 15 kromolüünnatrium, feksofenadiinvesinikkloriid, flunisoliid/mentool, amoksitsilliin/klavulanaat, levofloksatsiin, inhalaatori abiseade, guaifenesiin, deksametasoonnaatriumfosfaat, moksifloksatsiinvesinikkloriid, doksütsükliinhüklaat, guaifenesiin/*d*-metorfaan, *p*-efedriin/kod/klorofeniir, gatifloksatsiin, tsetirisiinvesinikkloriid, mometasoonfuroaat, salmeteroolksinafoaat, bensonataat, 20 tsefaleksiin, *pe*/hüdrokodoon/klorofeniir, tseririsiinvesinikkloriid/pseudoefedriin, fenüülefriin/kod/ prometasiin, kodeiin/prometasiin, tsefrosiil, deksametasoon, guaifenesin/pseudoefedriin, klorofeniiramiin/hüdrokodoon, nedokromiilnaatrium, terbutaliinsulfaat, epinefriin, metüülprednisoloon, metaproterenoolsulfaat.

Kroonilise obstruktiivse kopsuhäire raviks mõeldud raviainete, millega võib 25 leiutisekohaseid seonduvaid valke kombineerida, mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised: albuteroolsulfaat/ipratroopium, ipratroopiumbromiid, salmeterool/flutikasoon, albuterool, salmeteroolksinafoaat, flutikasoonpropionaat, prednisoon, veevaba teofülliin, metüülprednisoloon naatriumsuktsinaat, montelukastnaatrium, budesoniid, formoteroolfumaraat, triamtsinoloonatsetoniid, 30 levofloksatsiin, guaifenesiin, asitromütsiin, beklometasoonidipropionaat,

5 levalbuteroolvesinikkloriid, flunisoliid, tseftriaksoonnaatrium, amoksitsilliin-trihüdraat, gatifloksatsiin, safirlukast, amoksitsillin/klavulanaat, flunisoliid/mentool, klorofeniramiin/hüdrokodoon, metaproterenoolsulfaat, metüülprednisoloon, mometasoonfuroaat, *p*-efedriin/kod/klorofeniir, pirbuteroolatsetaat, *p*-efedriin/loratadiin, terbutaliinsulfaat, tiotroopiumbromiid, (R,R)-formoterool, TgAAT, tsilomilast ja roflumilast.

HCV raviks mõeldud raviainete, millega võib leiutisekohaseid seonduvaid valke kombineerida, mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised: interferoon-alfa-2a, interferoon-alfa-2b, interferoon-alfa con1, interferoon-alfa-n1, pegüleeritud
10 interferoon-alfa-2a, pegüleeritud interferoon-alfa-2b, ribaviriin, pegüleeritud interferoon-alfa-2b + ribaviriin, ursodesoksükoolhape, glütsürretiinhape, tümalfasiin, maksamiin, VX-497 ja mistahes ühendid, mida kasutatakse HCV raviks sekkumisel järgmiste sihtmärkide kaudu: HCV polümeeras, HCV proteaas, HCV helikaas, HCV IRES (ingl *internal ribosome entry site* - sisemine ribosoomi sisenemise sait).

15 Idiopaatilise kopsufibroosi raviks mõeldud raviainete, millega võib leiutisekohaseid seonduvaid valke kombineerida, mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised: prednisoon, asatiopriin, albuterool, kolhitsiin, albuterooolsulfaat, digoksiin, gammainterferoon, metüülprednisoloonnaatriumsuktsinaat, furosemiid, lisinopriil, nitroglütseriin, spironolaktoon, tsüklofosfamiid, ipratroopiumbromiid, aktinomütsiin
20 D, alteplaas, flutikasoonpropionaat, levofloksatsiin, metaproterenoolsulfaat, morfiinsulfaat, oksükodoonvesinikkloriid, kaaliumkloriid, triamtsinoloonatsetoniid, veevaba takroliimus, kaltsium, interferoon-alfa, metotreksaat, mükofenolaatmofetiil, interferoon-gamma-1 .

Müokardiinfakti raviks mõeldud raviainete, millega võib leiutisekohaseid seonduvaid
25 valke kombineerida, mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised: aspiriin, nitroglütseriin, metoprololarttraat, enoksapariinnaatrium, hepariinnaatrium, klopidogreelbisulfaat, karvedilool, atenolool, morfiinsulfaat, metoproloolsuktsinaat, varfariinnaatrium, lisinopriil, isosorbiidmononitraat, digoksiin, furosemiid, simvastatiin, ramipriil, tenekteplaas, enalapriilmaleaat, torsemiid, Retavas,

- losartaankaalium, kvinapriil-HCl/magneesiumkoarbonaat, bumetaniid, alteplaas, enalapriilaat, amiodaroonvesinikkloriid, tirofibaan-HCl-*m*-hüdraat, diltiaseemvesinikkloriid, kaptopriil, irbesartaan, valsartaan, propranoloolvesinikkloriid, fosinopriilnaatrium, lidokaiinvesinikkloriid, eptifibatiid, tsefasoliinnaatrium, 5 atropiinsulfaat, aminokaproonhape, spironolaktoon, interferoon, sotaloolvesinikkloriid, kaaliumkloriid, dokusaatnaatrium, dobutamiin-HCl, alprasolaam, pravastatiinnaatrium, atorvastatiinkaltsium, midasolaamvesinikkloriid, meperidiinvesinikkloriid, isosorbiid-dinitraat, epinefriin, dopamiinvesinikkloriid, bivalirudiin, rosuvastatiin, esetimiib/simvastatiin, avasimiib, kariporiid.
- 10 Psoriaasi raviks mõeldud raviainete, millega võib leiutisekohaseid seonduvaid valke kombineerida, mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised: KDR-i väikesemolekuliline inhibiitor (ABT-123), Tie-2 väikesemolekuliline inhibiitor, kaltsipotrieen, klobetasoolpropionaat, triamtsinoolonatsetoniid, halobetasoolpropionaat, tasaroteen, metotreksaat, fluotsinoniid, laiendatud 15 beetametasoondipropionaat, fluotsinooloon, atsetoniid, atsitreiin, tõrvašampoon, beetametasoonvaleraat, mometasonfuroaat, ketokonasool, pramoksiin/fluotsinooloon, hüdrokortisoonvaleraat, flurandrenoliid, uurea, beetametasoon, klobetasoolpropionaat/emoll, flutikasoonpropionate, asitromütsiin, hüdrokortisoon, niisutavad koostised, foolhape, desoniid, pimekroliimus, söetõrv, diflorasoondiatsetaat, 20 etanertseptfolaat, piimhape, metoksaleen, halkinoniid/vismut subgal/tsinkoksiid/resor, metüülprednisoloonatsetaat, prednisoon, UV-kiirguse vastane kaitsekreem, halkinoniid, salitsüülhape, antraliin, klokortoloonpivalaat, söeekstrakt, söetõrv/salitsüülhape, söetõrv/salitsüülhape/väävel, desoksümetasoon, diasepaam, pehmendi, fluokinoniid/pehmendi, mineraalõli/kastoorõli/na 25 mineraalõli/pähkliõli, petrooleum/isopropüülmüristaat, psoraleen, salitsüülhape, seep/tribroomsalaan, timerosaal/boorhape, tselekoksiib, infliksimaab, tsüklosporiin, alefatsept, efalisumaab, takroliimus, pimekroliimus, PUVA, sulfasalasiin.
- Psoriaatilise artriidi sümptomite vähendamiseks ja pärssimiseks sobivate toimeainete hulka kuuluvad näiteks metotreksaat, etanertsept, rofekoksiib, tselekoksiib, foolhape, 30 sulfasalasiin, naprokseen, leflunomiid, metüülprednisoloonatsetaat, indometatsiin,

hüdroksüklorokviinsulfaat, prednisoon, sulindak, laiendatud
 beetametasoondiproprionaat, infliksimaab, metotreksaat, folaat,
 triamtsinoloonatsetoniid, diklofenak, dimetüülsulfoksiid, piroksikaam,
 diklofenaknaatrium, ketoprofeen, meloksikaam, metüülprednisoloon, nabumetoon,
 5 tolmetiinnaatrium, kaltsipotrieen, tsüklosporiin, diklofenak, naatrium/misoprostool,
 fluotsinoniid, glükoosamiinsulfaat, kuldnaatriumtiomalaat, hüdrokodoon
 bitartraat/APAP, ibuprofeen, risedronaatnaatrium, sulfadasiin, tioguaaniin,
 valdekoksiib, alefatsept, efalisumaab ja Bcl-2 inhibiitorid.

Restenoosi raviks mõeldud raviainete, millega võib leiutisekohaseid seonduvaid valke
 10 kombineerida, mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised: siroliimus,
 paklitakseel, everoliimus, takroliimus, sotaroliimus, atsetominofeen.

Ishiase raviks mõeldud raviainete, millega leiutisekohaseid seonduvaid valke võib
 kombineerida, mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised:
 hüdrokodoonbitartraat/APAP, rofekoksiib, tsüklobensapriin-HCl, metüülprednisoloon,
 15 naprokseen, ibuprofeen, oksükodoon-HCl/atsetaminofeen, tselekoksiib, valdekoksiib,
 metüülprednisoloonatsetaat, prednisoon, kodeiinfosfaat/APAP, tramadool-
 HCl/atsetaminofeen, metaksaloon, meloksikaam, metokarbamool,
 lidokaiinvesinikkloriid, diklofenaknaatrium, gabapentiin, deksametasoon,
 karisoprodool, ketorolaktrometamiin, indometatsiin, atsetaminofeen, diasepaam,
 20 nabumetoon, oksükodoonvesinikkloriid, tisanidiin-HCl,
 diklofenaknaatrium/misoprostool, propoksüfeennapsülaat/APAP,
 ASA/oksükodoon/oksükodoon ter, ibuprofeen/hüdrokodoon bit, tramadool-HCl,
 etodolak, propoksüfeen-HCl, amitriptüliin-HCl, karisoprodool/kodeiin fos/asa,
 morfiinsulfaat, multivitamiinid, naprokseennaatrium, orfenadriintsitraat, temasepaam.

25 SLE (luupude) raviks mõeldud raviainete, millega võib leiutisekohaseid seonduvaid
 valke kombineerida, mittepiiravate näidete hulka kuuluvad järgmised: NSAIDSid,
 näiteks diklofenak, naprokseen, ibuprofeen, piroksikaam, indometatsiin, COX2
 inhibiitorid, näiteks selekoksiib, rofekoksiib, valdekoksiib, malaariavastased ained,
 näiteks hüdroksüklorokviin, steroidid, näiteks prednisoon, prednisoloon, budenosiid,

deksametasoon, tsütotoksilised ained, näiteks asatiopriin, tsüklofosfamiid, mükofenolaat-motefiil, metotreksaat; PDE4 inhibiitorid või puriinide sünteesi inhibiitor, näiteks Cellcept. Leiutisekohaseid seonduvaid valke võib kombineerida ka ainetega, nagu sulfasalasiin, 5-aminoatsetüülhape, olsalasiin, Imuran ja ained, mis mõjutavad põletikutsütokiinide, nagu IL-1, näiteks kaspasid inhibiitori, nagu IL-1 konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja IL-1ra sünteesi, tootmist või toimet. Leiutisekohaseid seonduvaid valke võib kasutada ka T-rakkude signaliseerimise inhibiitoritega, näiteks türosiinkinaasi inhibiitoritega või molekulidega, mis sihivad T-rakke aktiveerivaid molekule, näiteks CTLA-4-IgG või B7-vastase perekonna antikehadega, PD-1-vastase perekonna antikehadega. Leiutisekohaseid seonduvaid valke võib kombineerida IL-11ga või tsütokiinidevastaste antikehadega, näiteks fonotolisumaabiga (IFN-gamma vastane antikeha), või retseptorivastaste antikehadega, näiteks IL-6 retseptori vastase antikehaga, ja B-rakkude pinnamolekulivastaste antikehadega. Leiutisekohaseid antikehi või nende antigeeniga seonduvaid osi võib kasutada ka LJP 394ga (abetiimus), ainetega, mis hävitavad või inaktiveerivad B-rakke, näiteks rituksimaabiga (CD20-vastane antikeha), lümfostaat-Bga (BlyS-vastane antikeha), TNF antagonistidega, näiteks TNF-vastaste antikehadega, adalimumaabiga (PCT publikatsioon WO 97/29131; HUMIRA®), CA2ga (REMICADE®), CDP 571ga, TNFR-Ig konstruktidega, (p75TNFR1gG (ENBREL® ja p55TNFR1gG (LENERCEPT®)) ja Bcl-2 inhibiitoritega, kuna Bcl-2 üleekspressioon transgeensetes hiirtes põhjustas luupuse-sarnase fenotüübi (vaadake Marquina *et al.*, *J. Immunol.*, 172 (11): 7177-7185 (2004)), seega on inhibeerimisel eeldatavasti ravitoimed.

Leiutisekohased ravimkompositsioonid võivad sisaldada „terapeutiliselt tõhusas koguses“ või „profülaktiliselt tõhusas koguses“ leiutisekohast antikeha või antikeha osa. Termin „terapeutiliselt tõhus kogus“ tähistab kogust, mille kohaseid annuseid on ettenähtud aja jooksul tarvis, et saavutada soovitud profülaktilist tulemust. Antikeha või antikeha osa terapeutiliselt tõhusa koguse võib määrata valdkonna asjatundja ning see võib varieeruda olenevalt teguritest, nagu haiguse staadium, indiviidi vanus, sugu ja kehamass ning antikeha või antikeha osa võimest kutsuda indiviidis esile soovitud reaktsioon. Terapeutiliselt tõhus kogus hõlmab ka kogust, milles antikeha või antikeha

osa terapeutiliselt kasulikud mõjud kaaluvad üles mis tahes toksilised või kahjulikud mõjud. Termin „profülaktiliselt tõhus kogus” tähistab kogust, mille kohaseid annuseid on ettenähtud aja jooksul tarvis, et saavutada soovitud profülaktilist tulemust. Kuna ravialustel kasutatakse haiguse varases staadiumis või enne seda tavaliselt profülaktilist annust, on profülaktiliselt tõhus kogus väiksem kui terapeutiliselt tõhus kogus.

Annustamisrežiime võib kohandada optimaalse soovitud reaktsiooni (nt terapeutilise või profülaktilise reaktsiooni) saamise eesmärgil. Näiteks võib olenevalt olukorrast manustada ühekordse boolusannuse, mitu jagatud annust manustatuna teatud aja jooksul või vähendada või suurendada annust proportsionaalselt. Manustamiskerguse ja ühtlaste annuste tagamiseks on eriti kasulik valmistada parenteraalseid kompositsioone ühikannuste vormis. Ühikannus tähendab siin kontekstis füüsiliselt eraldatud annuseid, mis sobivad ühekordseteks annusteks imetajast ravialusele, kusjuures iga annus sisaldab eelnevalt kindlaks määratud toimeaine kogust, mis on arvestatud nii, et see tooks koos vajaliku farmatseutilise kandjaga kaasa soovitud ravitulemuse. Leiutisekohaste ühikannuste spetsifikatsiooni dikteerib ja see sõltub otseselt (a) toimeaine ainulaadsetest omadustest ja soovitud spetsiifilisest terapeutilisest toimest ning (b) tehnika taseme piirangutest, mis on seotud nimetatud toimeaine loomisega inimeste tundlikkuse ravimiseks.

Mõistagi võivad annuste suurused varieeruda ka olenevalt leevendatava seisundi tüübist ja raskusest. Lisaks on mõistetav, et iga kindla ravialuse puhul tuleb kohandada konkreetne manustamisrežiim aja jooksul isiku vajadusele ja kompositsioone manustava või manustamist jälgiva isiku professionaalsetele juhistele tuginedes ning siin esitatud annusevahemikud on ainult näitlikud ega ole ette nähtud leiutisekohaste kompositsioonide ulatust või kasutamist piirama.

25

Diagnostika

Siin puudutab leiutiskirjeldus ka diagnostilisi rakendusi. Seda on täiendavalt selgitatud allpool. Leiutisekohaseid IL-1 ga seonduvaid antikehi võib kasutada mistahes vormis mitmesugustest, mis on mõeldud L-1 tuvastamiseks *in vivo*, *in vitro* või *ex vivo* (st rakkudes või kudedes, mis on saadud elusast indiviidist, töödeldud protseduuris ja siis

viidud tagasi indiviidi). Leiutisekohastel DVD-Igdel on täiendavalt eelisomadus seonduda IL-1 epitoobiga ja ka teiste antigeenide või epitoopidega mitmetes diagnostilistes ja tuvastamisanalüüsi formaatides.

I. Analüüsimeetod

- 5 Leiutiskirjeldus puudutab ka meetodit IL-1 või selle fragmendi („analüüdi”) olemasolu, koguse või kontsentratsiooni tuvastamiseks testitavas proovis, kus kasutatakse vähemalt üht IL-1 -vastast seonduvat valku või selle antigeeniga seonduvat osa, sealhulgas siin kirjeldatud DVD-Igd. Meetodis võib kasutada mistahes sobivat valdkonnas tuntud analüüsi. Näidete hulka kuuluvad muu hulgas immunoanalüüs, 10 näiteks kihiline immunoanalüüs (nt monokloonne, polükloonne ja/või DVD-Ig kihiline immunoanalüüs või mistahes nende variatsioon (nt monokloonne/DVD-Ig, DVD-Ig/polükloonne jne), sealhulgas radioisotoopide tuvastamine (radioimmunoanalüüs (RIA)) ja ensüümide tuvastamine (ensüüm-immunoanalüüs (EIA) või ensüüm-seotud immunosorbentanalüüs (ELISA) (nt Quantikine ELISA analüüsid, R&D Systems, 15 Minneapolis, Minnesota)), konkureeriva inhibeerimise immunoanalüüs (nt päri- ja vastassuunaline), fluorestsentspolarisatsiooni immunoanalüüs (FPIA), ensüümide multiplitseeritud immunoanalüüside tehnika (EMIT), bioluminestsents resonantsenergia ülekanne (BRET, ingl *bioluminescence resonance energy transfer*) ja homogeenne kemoluminestsentsanalüüs jne. SELDI-põhises immunoanalüüsis on 20 püüdereaktiiv, mis seondub spetsiifiliselt huvipakkuva analüüdiga (või selle fragmendiga), kinnitatud massispektromeetria proovi, näiteks eelaktiveeritud valgukiibi pinnale. Analüüt (või selle fragment) püütakse seejärel spetsiifiliselt biokiibile ja kinnipüütud analüüt (või selle fragment) tuvastatakse massispektromeetriaga. Teisel juhul võib analüüdi (või selle fragmendi) 25 püüdereaktiivilt välja elueerida ja tuvastada traditsioonilise MALDI (maatriksi assisteeritud laserdesorptsioon-ionisatsioon) või SELDI abil. Kemoluminestseeruvate mikroosakestega immunoanalüüs, täpsemalt see, milles kasutatakse ARCHITECT® automatiseeritud analüsaatorit (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois) on näitlik immunoanalüüs.

Selle leiutise praktiseerimisel kasutatakse valdkonnas üldtuntud meetodeid uriini, vere, seerumi ja plasma ning teiste kehavedelike kogumiseks, käsitlemiseks ja töötlemiseks, näiteks kui siin kirjeldatud IL-1 -vastast seonduvat valku kasutatakse immunodiagnostilise reaktiiviga ja/või analüüdina immunoanalüüsi komplektis. Testitav 5 proov võib lisaks huvipakkuvale analüüdile sisaldada täiendavaid molekule, näiteks antikehi, antigeene, haptene, hormone, ravimeid, ensüüme, retseptoreid, valke, peptiide, polüpeptiide, oligonukleotiide ja/või polinukleotiide. Näiteks võib proov olla ravialuselt saadud koguvereproov. Võib olla vajalik või soovitatav, et testitavat proovi, eelkõige koguverd, töödeldakse enne siin kirjeldatud immunoanalüüsi näiteks 10 eeltöötlusreaktiiviga. Isegi juhtudel, kus eeltöötlus pole vajalik (nt enamiku uriiniproovide puhul), võib eeltöötlust teha valikuliselt (nt režiimi osana kaubanduslikult pakutaval platvormil).

Eeltöötlusreaktiiv võib olla immunoanalüüsides ja leiutisekohastes komplektides kasutamiseks mistahes sobiv reaktiiv. Eeltöötlus hõlmab valikuliselt: (a) üht või enam 15 lahustit (nt metanool ja etüleenglükool) ja valikuliselt soola, (b) üht või enam lahustit ja soola ning valikuliselt detergenti, (c) detergenti või (d) detergenti ja soola. Eeltöötlusreaktiivid on valdkonnas tuntud ja nimetatud eeltöötlust võib kasutada, nt nagu kasutatakse Abbott TDx, AxSYM® ja ARCHITECT® analüsaatorite (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) analüüsides, mida kirjeldatakse kirjanduses 20 (vaadake nt Yatscoff *et al.*, „Abbott TDx Monoclonal Antibody Assay Evaluated for Measuring Cyclosporine in Whole Blood“, *Clin. Chem.*, 36: 1969-1973 (1990) ja Wallemacq *et al.*, „Evaluation of the New AxSYM Cyclosporine Assay: Comparison with TDx Monoclonal Whole Blood and EMIT Cyclosporine Assays“, *Clin. Chem.*, 45: 432-435 (1999)) ja/või nagu pakutakse kaubanduses. Lisaks võib eeltöötlust teha firma 25 Abbott USA patendis nr 5 135 875; Euroopa publikatsioonis nr EP 0 471 293; PCT publikatsioonis nr WO 2008/082984 ja USA publikatsioonis nr 2008/0020401 kirjeldatu kohaselt. Eeltöötlusreaktiiv võib olla heterogeenne aine või homogeenne aine.

Heterogeenne eeltöötlusreaktiiv kasutamisel sadestab eeltöötlusreaktiiviproovis oleva 30 analüüdiga seonduva valguga (nt valguga, mis seondub analüüdiga või selle fragmendiga).

Selline eeltötlusetapp hõlmab mistahes analüüdiga seonduva valgu eemaldamist, eraldades sadestunud analüüdiga seonduvast valgust proovile eeltötlusaine lisamisel moodustuva segu supernatandi. Sellises analüüsis kasutatakse segu supernatanti, milles puudub mistahes seonduv valk, minnes kohe edasi antikeha püüdmise etapiga.

- 5 Homogeense eeltötlusreaktiivi kasutamisel ei ole sellist eraldamisetappi. Kogu testitava proovi ja eeltötlusreaktiivi segu viiakse kokkupuutesse analüüdi (või selle fragmendi) märgistatud spetsiifilise seondumispartneriga, näiteks märgistatud analüüdi-vastase antikehaga (või selle antigeenselt reaktiivse fragmendiga). Sellises analüüsis kasutatav eeltötlusreaktiiv on eeltöödeldud testitava proovi segus tavaliselt
- 10 lahjendatud, kas enne või esimese spetsiifilise seondumispartneriga püüdmise ajal. Sellest lahjendamisest hoolimata on (või jääb) kindel kogus eeltötlusreaktiivi siiski püüdmise ajal testitava proovi segus(se). Leiutise kohaselt võib näitlik märgistatud spetsiifiline seondumispartner olla DVD-Ig (või selle fragment, variant või variandi fragment).
- 15 Heterogeense vormi puhul valmistatakse esimene segu pärast ravialuselt testitava proovi võtmist. Segu sisaldab testitavat proovi, mida analüüsitakse analüüdi (või selle fragmendi) suhtes ja esimest spetsiifilist seondumispartnerit, kusjuures esimene spetsiifiline seondumispartner ning mistahes testitavas proovis esinev analüüt moodustavad esimese spetsiifilise seondumispartneri-analüüdi kompleksi. Eelistatult
- 20 on esimene seondumispartner analüüdivastane antikeha või selle fragment. Esimene spetsiifiline seondumispartner olla siin kirjeldatud DVD-Ig (või selle fragment, variant või variandi fragment). Testitava proovi ja esimese spetsiifilise seondumispartneri segusse lisamise järjekord ei ole oluline. Eelistatult on esimene seondumispartner immobiliseeritud tahkele faasile. Immunoanalüüsis kasutatav tahke faas (esimese
- 25 spetsiifilise seondumispartneri ja valikuliselt teise spetsiifilise seondumispartneri jaoks) võib olla valdkonnas tuntud mistahes tahke faas, näiteks muu hulgas magnetiline osake, kerake, katseklaas, mikrotiiterplaat, küvett, membraan, toesmolekul, film, filterpaber, plaat ja kiip.

Kui esimese spetsiifilise seondumispartneri-analüüdi kompleksi sisaldav segu on moodustunud, eemaldatakse mistahes seondumata analüüt kompleksist valdkonnas tuntud tehnikatega. Näiteks võib seondumata analüüdi eemaldada pesemisega. Soovitavalt on esimene spetsiifiline seondumispartner siiski liias testitavas proovis
5 oleva mistahes analüüdi suhtes, nõnda, et kogu analüüt, mis on testitavas proovis olemas, seotakse esimese spetsiifilise seondumispartneriga.

Kui kogu seondumata analüüt on eemaldatud, lisatakse segule teine spetsiifiline seondumispartner, et moodustada esimese spetsiifilise seondumispartneri-analüüdi-teise spetsiifilise seondumispartneri kompleks. Eelistatult on teine spetsiifiline seondumispartner analüüdivastane antikeha, mis seondub analüüdi epitoobiga, mis on
10 erinev analüüdi epitoobist, millega seondus esimene spetsiifiline seondumispartner. Lisaks samuti eelistatult, märgistatakse teine spetsiifiline seondumispartner või see sisaldab tuvastatavat märgist, nagu kirjeldatakse eespool. Teine spetsiifiline seondumispartner võib olla siin kirjeldatud DVD-Ig (või selle fragment, variant või
15 variandi fragment).

Meetodis võib kasutada mistahes sobivat valdkonnas tuntud tuvastatavat märgist. Näiteks võib tuvastatav märgis olla radioaktiivne märgis (näiteks ^3H , ^{125}I , ^{35}S , ^{14}C , ^{32}P ja ^{33}P), ensümaatiline märgis (näiteks mädarõikaperoksüdaas, aluseline peroksüdaas, glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaas jms), kemoluminestsentsmärgis (näiteks
20 akridiinestrid, tioestrid või sulfoonamiidid; luminool, isoluminool, fenantridiinestrid jms), fluorestsentsmärgised (näiteks fluorestseiin (nt 5-fluorestseiin, 6-karboksüfluorestseiin, 3'6-karboksüfluorestseiin, 5(6)-karboksüfluorestseiin, 6-heksaklorofluorestseiin, 6-tetraklorofluorestseiin, fluorestseiinisotiotsüanaat jms)) rodamiin, fükobilivalgud, R-fükoerütriin, kvanttäpid (nt tsinksulfiid-mütsistatud
25 kaadmiumseleniid), termomeetriline märgis või immuno-polümeraasi ahelreaktsiooni märgis. Märgiste tutvustuse, märgistamisprotseduuride ja märgiste tuvastamise kohta vaadake Polak ja Van Noorden, „Introduction to Immunocytochemistry“, 2. trükk, toim, Springer Verlag, N.Y., USA, (1997) ja Haugland, „Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals” (1996), mis on ühendkäsiraamat ja kataloog, mille kirjastas
30 firma Molecular Probes, Inc., Eugene, Oregon, USA. Fluorestsentsmärgist võib

kasutada FPIA puhul (vaadake nt USA patente nr 5 593 896; 5 573 904; 5 496 925; 5 359 093 ja 5 352 803). Aksidiiniumühendit võib kasutada tuvastatava märgisena homogeenses või heterogeenses kemoluminestsentsanalüüsis (vaadake nt Adamczyk *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16: 1324-1328 (2006); Adamczyk *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 2313-2317 (2004); Adamczyk *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 3917-3921 (2004); ja Adamczyk *et al.*, *Org. Lett.*, 5: 3779-3782 (2003)).

Näitlik akridiinühend on akridiin-9-karboksamiid. Akridiin-9-karboksamiidi valmistamismeetodeid kirjeldavad Mattingly, *J. Biodumin. Chemidumin.*, 6: 107-114 (1991); Adamczyk *et al.*, *J. Org. Chem.*, 63: 5636-5639 (1998); Adamczyk *et al.*, *Tetrahedron*, 55: 10899-10914 (1999); Adamczyk *et al.*, *Org. Lett.*, 1: 779-781 (1999); Adamczyk *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 11: 714-724 (2000); Adamczyk ja Mattingly, „In Luminescence Biotechnology: Instruments and Applications”; (Dyke, K.V., toim) (CRC Press: Boca Raton, Florida, USA, 2002) lk 77-105; Adamczyk *et al.*, *Org. Lett.*, 5: 3779-3782 (2003) ning USA patendid nr 5 468 646, 5 543 524 ja 5 783 699. Teine eelistatud akridiinühend on akridiin-9-karboksülaadi arüülester. Akridiin-9-karboksülaadi arüülestri näide on 10-metüül-9-(fenoksükarbonüül)akridiin-fluorosulfonaat (kättesaadav firmalt Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan, USA). Akridiin-9-karboksülaadi arüülestrite valmistamismeetodeid kirjeldavad McCapra *et al.*, *Photochem. Photobiol.*, 4: 1111-1121 (1965); Razavi *et al.*, *Luminescence*, 15: 245-249 (2000); Razavi *et al.*, *Luminescence*, 15: 239-244 (2000) ja USA patent nr 5 241 070. Täiendavaid akridiin-9-karboksülaadi arüülestrit puudutavaid üksikasju ja selle kasutamist kirjeldatakse US publikatsioonis nr 2008/0248493.

Kemoluminestsentsanalüüse (nt kus kasutatakse eespool kirjeldatu kohaselt akridiini või teisi kemoluminestsentsühendeid) võib teostada Adamczyk *et al.* artiklis (*Anal. Chim. Acta*, 579 (1): 61-67, 2006) kirjeldatud meetodite kohaselt. Samas kui võib kasutada mistahes sobivat analüüsivormi, võimaldab mikroplaatide kemoluminomeeter (Mithras LB-940, Berthold Technologies USA., LLC, Oak Ridge, Tennessee, USA) paljude väikesemahuliste proovide kiiret analüüsi.

Kemoluminestsentsanalüüsi jaoks segu moodustamisel ei ole testitava proovi ja spetsiifilis(t)e seondumispartneri(te) lisamise järjekord oluline. Kui esimene seondumispartner on tuvastatavalt märgistatud kemoluminestseeruva ainega, näiteks akridiinühendiga, moodustuvad tuvastatavalt märgistatud esimese spetsiifilise seondumispartneri-analüüdi kompleksid. Teisel juhul, kui kasutatakse teist seondumispartnerit ja teine spetsiifiline seondumispartner on tuvastatavalt märgistatud kemoluminestseeruva ainega, näiteks akridiinühendiga, moodustuvad tuvastatavalt märgistatud esimese spetsiifilise seondumispartneri-analüüdi-teise spetsiifilise seondumispartneri kompleksid. Mistahes seondumata spetsiifilise seondumispartneri, kas märgistatud või märgistamata, võib segust eemaldada valdkonnas tuntud mistahes tehnikaga, näiteks pesemisega.

Vesinikperoksiidi võib tekitada segus *in situ* või panna või lisada segusse (nt vesinikperoksiid pärineb ühest või enamast puhvrast või mõnest teisest lahusest, mis teadaolevalt sisaldavad vesinikperoksiidi) enne, samal ajal või pärast eespool kirjeldatud akridiinühendi lisamist. Vesinikperoksiidi võib tekitada *in situ* mitmetel viisidel, mis on valdkonna asjatundjale teada.

Vähemalt ühe aluselise lahuse samaaegsel või järjestikusel lisamisel proovile genereeritakse tuvastatav signaal, nimelt kemoluminestsentssignaal, mis tähistab analüüdi olemasolu. Aluseline lahus sisaldab vähemalt üht alust ja selle pH on suurem või võrdne 10ga, eelistatult suurem või võrdne 12ga. Aluseliste lahuste näidete hulka kuuluvad muu hulgas naatriumhüdroksiid, kaaliumhüdroksiid, kaltsiumhüdroksiid, ammooniumhüdroksiid, magneesiumhüdroksiid, naatriumkarbonaat, naatriumbikarbonaat, kaltsiumkarbonaat ja kaltsiumbikarbonaat. Proovile lisatava aluselise lahuse kogus oleneb aluselise lahuse kontsentratsioonist. Aluselise lahuse kontsentratsiooni põhjal võib valdkonna asjatundja hõlpsasti määrata proovile lisatava aluselise lahuse koguse.

Genereeritavat kemoluminestsentssignaali võib tuvastada valdkonna asjatundjatele teadaolevate rutiinsete tehnikatega. Genereeritud signaali intensiivsuse põhjal võib kvantifitseerida proovis oleva analüüdi koguse. Täpsemalt on proovis oleva analüüdi

kogus proportsionaalne genereeritud signaali intensiivsusega. Olemasoleva analüüdi kogust võib kvantifitseerida genereeritud valguse koguse võrdlemisel analüüdi standardkõveraga või võrdlemisel võrdlusstandardiga. Standardkõvera võib valmistada seerialahjenduste abil või analüüdi teadaolevate kontsentratsioonide lahustega, mis on

5 saadud massispektroskoopia, gravimeetriliste meetodite ja teiste valdkonnas teadaolevate tehnikate abil. Samas kui eespool kirjeldatu puhul rõhutatakse kemoluminestsentsainena akridiinühendi kasutamist, suudab valdkonna asjatundja hõlpsasti kohandada selle kirjelduse teiste kemoluminestsentsainete kasutamiseks.

Analüütide immunoanalüüse võib tavaliselt teostada valdkonnas mistahes tuntud

10 vormis, näiteks kihilises vormis. Täpsemalt, ühes immunoanalüüsi vormis, kasutatakse analüüdi, näiteks inimese analüüdi, või selle fragmendi proovist eraldamiseks ja kvantifitseerimiseks vähemalt kaht antikeha. Veel täpsemalt seonduvad need kaks antikeha analüüdi (või selle fragmentide) erinevate epitoopidega, moodustades immuunkompleksi, mida tähistatakse „kihilisena”. Üldiselt võib immunoanalüüsides

15 kasutada proovist analüüdi (või selle fragmendi) püüdmiseks üht või enam antikeha (neid antikehi tähistatakse üldiselt „püüdeantikeha” või „püüdeantikehad”) ja üht või enam antikeha võib kasutada tuvastatava (nimelt kvantifitseeritava) märgise sidumiseks kihile (neid antikehi tähistatakse üldiselt „tuvastusantikeha”, „tuvastusantikehad”, „konjugaat” või „konjugaadid”). Seega kihilise immunoanalüüsi

20 vormi kontekstis võib siin kirjeldatud DVD-Igd (või selle fragmenti, varianti või varianti fragmenti) kasutada püüdeantikehana, tuvastusantikehana või mõlemana. Näiteks võib üht analüüdi (või selle fragmendi) esimese epitoobiga seonduvat domeeni sisaldavat DVD-Igd kasutada püüdeantikehana ja/või teist analüüdi (või selle fragmendi) teise epitoobiga seonduvat domeeni sisaldavat DVD-Igd kasutada

25 tuvastusantikehana. Seda arvesse võttes võib DVD-Igd, mis sisaldab esimest domeeni, mis võib seonduda analüüdi (või selle fragmendi) esimese epitoobiga ja teist domeeni, mis võib seonduda analüüdi (või selle fragmendi) teise epitoobiga, kasutada püüdeantikeha ja/või tuvastusantikehana. Teisel juhul võib DVD-Igd, mis sisaldab esimest domeeni, mis võib seonduda esimese analüüdi (või selle fragmendi) epitoobiga

30 ja teist domeeni, mis võib seonduda teise analüüdi (või selle fragmendi) epitoobiga, kasutada püüdeantikeha ja/või tuvastusantikehana kahe või enama analüüdi

tuvastamiseks ning valikuliselt kvantifitseerimiseks. Juhul, kui analüüt võib proovis esineda rohkem kui ühes vormis, näiteks monomeerses ning dimeerses/multimeerses vormis, mis võib olla homomeerne või heteromeerne, võib püüdeantikehadena ja/või tuvastusantikehadena kasutada üht DVD-Igd, mis sisaldab domeeni, mis seondub ainult monomeersel vormil eksponeeritud epitoobiga, ja teist DVD-Igd, mis sisaldab domeeni, mis seondub dimeerse/multimeerse vormi erinevas osas asuva epitoobiga, võimaldades seega nimetatud analüüdi erinevate vormide tuvastamist ning valikulist kvantifitseerimist. Lisaks on erinevate afiinsustega DVD-Igde kasutamisel ühes DVD-Igs ja/või DVD-Igde vahel olla seondumistugevuse eelis. Siin kirjeldatud immunoanalüüside kontekstis võib üldjuhul olla abiks või soovitatav DVD-Ig struktuuri lisada üks või enam linkerit. Optimaalselt peaks linker selle olemasolul olema piisava pikkusega ja struktuuralse painduvusega, et võimaldada epitoobi seondumist sisemiste domeenidega ning ka teise epitoobi seondumist väliste domeenidega. Seda arvesse võttes, kui DVD-Ig võib seonduda kahe erineva analüüdiga ja üks analüüt on suurem kui teine, seondub suurem analüüt soovitatavalt välise domeeniga.

Üldiselt võib (näiteks arvatavasti sisaldava) IL-1 valgu (või selle fragmendi) suhtes testitava proovi viia kokkupuutesse vähemalt ühe püüdja-antikehaga (või antikehadega) ja vähemalt ühe tuvastusantikehaga (mis võib olla teine tuvastusantikeha või kolmas tuvastusantikeha või isegi järgnevalt nummerdatud antikeha, nt juhul kui püüde- ja/või tuvastusantikeha sisaldab mitmeid antikehi) kas samaaegselt või järjestikku ning mistahes järjekorras. Näiteks võib testitava proovi viia kõigepealt kokkupuutesse vähemalt ühe püüdeantikehaga ja siis (järjestikku) vähemalt ühe tuvastusantikehaga. Teisel juhul võib testitava proovi viia kõigepealt kokkupuutesse vähemalt ühe tuvastusantikehaga ja siis (järjestikku) vähemalt ühe püüdeantikehaga. Veel ühel alternatiivsel juhul võib testitava proovi viia püüdeantikehaga ja tuvastusantikehaga kokkupuutesse samaaegselt.

Kihilise analüüsi vormis viiakse arvatavasti IL-1 (või selle fragmendi) sisaldav proov kõigepealt kokkupuutesse vähemalt ühe esimese püüdva seonduva valguga (nt IL-1 - vastase antikehaga) tingimustel, mis võimaldavad esimese seonduva valgu/IL-1 kompleksi moodustumist. Kui kasutatakse rohkem kui üht püüdvat seonduvat valku,

moodustub esimese püüdva seonduva valguga/IL-1 kompleks, mis sisaldab kaht või enam püüdvat seonduvat valku. Kihilises analüüsis kasutatakse seonduvaid valke, st eelistatult vähemalt üht püüdvat seonduvat valku molaarses liias kogustes proovis eeldatavasti esineva IL-1 analüüdi (või selle fragmendi) maksimumkoguse suhtes.

- 5 Näiteks võib kasutada alates umbes 5 µg kuni umbes 1 mg antikeha ühe ml puhvri (nt mikroosakesi kattev puhver) kohta.

- Konkureeriva inhibeerimise immunoanalüüsid, mida kasutatakse sageli väikeste analüütide mõõtmiseks, kuna on vajalik seandumine ainult ühe antikehaga, hõlmavad järjestikuseid ja klassikalisi vorme. Järjestikuses konkureeriva inhibeerimise immunoanalüüsis kinnitatakse IL-1 -vastane püüdev seonduv valk mikrotiiterplaadi süvendile või mõnele teisele tahkele toesele. Kui IL-1 sisaldav proov lisatakse süvendisse, seondub IL-1 püüdva seonduva valguga. Pärast pesemist lisatakse kindel kogus märgistatud (nt biotiini või mädarõikaperoksüdaasiga (HRP, ingl *horseradish peroxidase*)) IL-1 süvendisse. Ensümaatilise märgise substraat on vajalik signaali genereerimiseks. HRP jaoks sobiva substraadi näide on 3,3',5,5'-tetrametüülbensidiin (TMB). Pärast pesemist mõõdetakse märgistatud analüüdi genereeritud signaal ja see on pöördvõrdeline proovis oleva IL-1 kogusega. Klassikalises konkureeriva inhibeerimise immunoanalüüsis kinnitatakse IL-1 -vastane seonduv valk tahkele toesele (nt mikrotiiterplaadi süvendile). Siiski, erinevalt järjestikusest konkureeriva inhibeerimise immunoanalüüsist, lisatakse proov ja märgistatud IL-1 süvendisse samal ajal. Proovis olev mistahes IL-1 konkureerib märgistatud IL-1 ga püüdva seonduva valguga seandumisel. Pärast pesemist mõõdetakse märgistatud IL-1 genereeritud signaal ja see on pöördvõrdeline proovis oleva IL-1 kogusega.

- Valikuliselt võib enne testitava proovi kokkupuutesse viimist vähemalt ühe püüdva seonduva valguga (näiteks esimese püüdeantikehaga) siduda selle vähemalt ühe püüdva seonduva valguga tahkele toesele, mis hõlbustab esimese seonduva valguga/IL-1 (või selle fragmendi) kompleksi eraldamist testitavast proovist. Substraat, millele püüdev seonduv valk seotakse, võib olla mistahes sobiv tahke toes või tahke faas, mis hõlbustab püüdeantikeha-analüüdi kompleksi eraldamist proovist.

Näidete hulka kuuluvad plaadi, näiteks mikrotiiterplaadi süvend, katseklaas, poorne geel (nt silikageel, agaros, dekstraan või želatiin), polümeerne film (nt polüakrüülamiid), kerakesed (nt polüstüreenkerakesed või magnetkerakesed), filtri/membraani (nt nitrotselluloos või nailon) riba, mikroosakesed (nt lateksosakesed),

5 magnetiseeritavad mikroosakesed (nt mikroosakesed, millel on raudoksiid- või kroomoksiidtuumad ja homo- või heteropolümeersed katted ning raadius umbes 1-10 mikromeetrit). Substraat võib sisaldada sobivat poorset materjali koos sobiva pinnaafiinsusega antigeenide sidumiseks ja piisava poorsusega tuvastusantikehade ligipääsu võimaldamiseks. Üldiselt eelistatakse mikropoorset materjali, kuigi võib

10 kasutada hüdreeritud olekus želatiinset materjali. Sellised poorsed materjalid on eelistatult lehtede vormis, mille paksus on umbes 0,01 kuni umbes 0,5 mm, eelistatult umbes 0,1 mm. Samas kui poori suurus võib üsna palju varieeruda, on eelistatav poori suurus alates umbes 0,025 kuni umbes 15 mikromeetrit, veel eelistatumalt alates umbes 0,15 kuni umbes 15 mikromeetrit. Selliste substraatide pinna võib aktiveerida

15 keemiliste protsessidega, mis põhjustavad antikeha kovalentse seondumise substraadiga. Selle tulemus on pöördumatu seondumine, üldiselt antigeeni või antikeha adsorbeerimine substraadile hüdrofoobsete jõudude abil. Teisel juhul võib antikeha kovalentselt substraadile sidumiseks kasutada keemilise sidestamise ainet või teisi vahendeid, eeldusel, et selline seondumine ei mõjuta antikeha omadust seonduda

20 analüüdiga. Teisel juhul võib antikeha siduda mikroosakestega, mis on eelnevalt kaetud streptavidiiniga (nt DYNAL® magnetkerakesed, Invitrogen, Carlsbad, California, USA) või biotiiniga (nt Power-Bind™-SA-MP streptavidiiniga kaetud mikroosakeste (Seradyn, Indianapolis, Indiana, USA)) või spetsiifiliste liikidevastaste monokloonsete antikehadega. Vajadusel võib substraati deriveerida antikeha erinevate

25 funktsionaalrühmadega reageerimise võimaldamiseks. Sellisel deriveerimisel on vaja kasutada konkreetseid sidestavaid aineid, näiteks mille hulka kuuluvad muu hulgas maleiinanhüdriid, N-hüdroksüsuktsiinimiid ja 1-etiül-3-(3-dimetüülaminopropüül)karbodiimiid). Soovi korral võib tahkete faaside külge erinevatesse füüsilistesse või määratavatesse kohtadesse (nt nagu biokiibi

30 konfiguratsiooni) kinnitada ühe või rohkem püüdereaktiivi, näiteks antikeha (või nende fragmenti), millest iga on analüüdi (analüütide) spetsiifiline (vaadake nt USA patent nr

6 225 047, PCT publikatsioon nr WO 99/51773; USA patent nr 6 329 209; PCT publikatsioon nr WO 00/56934 ja USA patent nr 5 242 828). Kui püüdereaktiiv on kinnitatud tahke toesena massispektromeetria proovile, võib prooviga seondunud analüüdi kogust tuvastada laserdesorptsioon-ionisatsiooni massispektromeetriaga.

- 5 Teisel juhul võib täita ainult ühe kolonni erinevate kerakestega, mis on deriveeritud ühe või enama püüdereaktiiviga, püüdes seeläbi analüüti ühes kohas (vaadake antikeha-deriveeritud, kerakestel põhinevad tehnoloogiad, nt firma Luminex (Austin, Texas, USA) xMAP tehnoloogia).

- 10 Pärast testitava proovi analüüsimist viiakse analüüt (või selle fragment) kokkupuutesse vähemalt ühe püüdeantikehaga (näiteks esimese püüdeantikehaga), segu inkubeeritakse esimese antikeha (või mitmenda antikeha) ja analüüdi (või selle fragmendi) kompleksi moodustumise võimaldamiseks. Inkubeerida võib pH väärtustel umbes 4,5 kuni umbes 10,0, temperatuuril umbes 2 °C kuni umbes 45 °C ja ajavahemikul alates vähemalt üks (1) minut kuni umbes kaheksateist (18) tundi, eelistatult alates 1 kuni 24 minutit, kõige
- 15 eelistatumalt umbes 4 kuni umbes 18 minutit. Siin kirjeldatud immunoanalüüsi võib teostada ühes etapis (mis tähendab, et testitav proov, vähemalt üks püüdeantikeha ja vähemalt üks tuvastusantikeha lisatakse koos järjestikku või samal ajal reaktsioonianumasse) või rohkem kui ühes etapis, näiteks kahes etapis, kolmes etapis jne.

- 20 Pärast (esimese või mitmenda) püüdeantikeha/analüüdi (või selle fragmendi) kompleksi moodustumist viiakse kompleks kokkupuutesse vähemalt ühe tuvastusantikehaga tingimustel, mis võimaldavad moodustuda (esimese või mitmenda) püüdeantikeha/analüüdi (või selle fragmendi)/teise tuvastusantikeha kompleksil. Kuigi selguse mõttes on seda nimetatud „teiseks“ antikehaks (nt teine tuvastusantikeha), siis
- 25 seal, kus kasutatakse püüdmiseks ja/või tuvastamiseks mitmeid antikehi, võib nimetatud vähemalt üks antikeha olla teine, kolmas, neljas jne immunoanalüüsis kasutatav antikeha. Kui püüdeantikeha/analüüdi (või selle fragmendi) kompleks viiakse kokkupuutesse rohkem kui ühe tuvastusantikehaga, siis moodustub (esimese või mitmenda) püüdeantikeha/analüüdi (või selle fragmendi)/(mitmenda) tuvastusantikeha
- 30 kompleks. Mis puudutab püüdeantikeha (nt esimest püüdeantikeha), kui vähemalt üks

(nt teine ja mistahes järgmine) tuvastusantikeha viiakse kokkupuutesse püüdeantikeha/analüüdi (või selle fragmendi) kompleksiga, on (esimese või mitmenda) püüdeantikeha/analüüdi (või selle fragmendi)/(teise või mitmenda) tuvastusantikeha kompleksi moodustumiseks vajalik inkubeerimisperiod eespool kirjeldatutele sarnastel tingimustel. Eelistatult sisaldab vähemalt üks tuvastusantikeha tuvastatavat märgist. Tuvastatava märgise võib siduda vähemalt ühe tuvastusantikehaga (nt teise tuvastusantikehaga) enne, samaaegselt või pärast (esimese või mitmenda) püüdeantikeha/analüüdi (või selle fragmendi)/(teise või mitmenda) tuvastusantikeha kompleksi moodustumist. Kasutada võib valdkonnas mistahes tuntud tuvastatavat märgist (vaadake kirjeldust eespool, sealhulgas Polaki ja Van Noordeni (1997) ning Hauglandi (1996) viidatud artikleid).

Tuvastatav märgis võib olla antikehadega seotud otseselt või sidestava aine kaudu. Sidestava aine, mida võib kasutada, näide on EDAC (1-etüül-3-(3-dimetüülaminopropüül)karbodiimiid vesinikkloriid), mis on kaubanduslikult kättesaadav firmalt Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA. Teised kasutamiseks sobilikud sidestavad ained on valdkonnas teada. Tuvastatava märgise antikeha külge kinnitamise meetodid on valdkonna asjatundjatele teada. Lisaks võib soetada või sünteesida paljusid tuvastatavaid märgiseid, mis juba sisaldavad otsmisi rühmi, mis hõlbustavad tuvastatava märgise sidumist antikehaga, näiteks CPSP-akridiinester (st 9-[N-tosüül-N-(3-karboksüpropüül)]-10-(3-sulfopropüül)akridiinkarboksamiid) või SPSP-akridiinester (st N10-(3-sulfopropüül)-N-(3-sulfopropüül)-akridiin-9-karboksamiid).

(Esimese või mitmenda) püüdeantikeha/analüüdi/(teise või mitmenda) tuvastusantikeha kompleksi võib (kuid ei pea) eraldada ülejäänud testitavast proovist enne märgise kvantifitseerimist. Näiteks kui see vähemalt üks püüdeantikeha (nt esimene püüdeantikeha) on seotud tahkele toesele, näiteks süvendile või kerakesele, võib eraldamise teostada tahke toesega kokku puutuva vedeliku (testitava proovi) eemaldamisega. Teisel juhul, kui see vähemalt üks püüdeantikeha on seotud tahkele toesele, võib selle samal ajal viia kokkupuutesse analüüti sisaldava prooviga ja vähemalt üks teine tuvastusantikeha võib moodustada esimese (mitmenda)

antikeha/analüüdi/teise (mitmenda) antikeha kompleksi, mille järel eemaldatakse tahke toesega kokku puutuv vedelik (testitav proov). Kui see vähemalt üks püüdeantikeha ei ole tahke toesega seondunud, siis (esimese või mitmenda) püüdeantikeha/analüüdi/(teise või mitmenda) tuvastusantikeha kompleksi ei pea 5 testitavast proovist eemaldama märgise koguse kvantifitseerimiseks.

Pärast märgistatud püüdeantikeha/analüüdi/tuvastusantikeha kompleksi (nt esimese püüdeantikeha/analüüdi/teise tuvastusantikeha kompleksi) moodustumist kvantifitseeritakse kompleksis oleva märgise kogus valdkonnas tuntud tehnikatega. Näiteks, kui kasutatakse ensümaatilist märgist, pannakse märgistatud kompleks 10 reageerima märgise substraadiga, mis tekitab kvantifitseeritava reaktsiooni, nagu värvumine. Kui märgis on radiomärgis, kvantifitseeritakse märgis sobivate vahendite abil, näiteks stsintsillatsiooniloenduriga. Kui märgis on fluorestsentsmärgis, kvantifitseeritakse märgis, stimuleerides seda üht värvi valgusega (mida nimetatakse „ergastavaks lainepikkuseks”) ja tuvastatakse teise värviga (mida nimetatakse 15 „emissioonilainepikkuseks”), mida emiteerib märgis stimulatsiooni vastusena. Kui märgis on kemoluminestsentsmärgis, kvantifitseeritakse märgis, tuvastades kiirguva valguse visuaalselt või luminomeetriga, röntgenkiirte filmiga, suure kiirusega fotograafilise filmiga, CCD kaameraga jne. Kui kompleksis oleva märgise kogus on kvantifitseeritud, määratakse analüüdi või selle fragmendi kontsentratsioon testitavas 20 proovis sobilike vahenditega, näiteks standardkõveraga, mis koostatakse analüüdi või selle fragmendi teadaoleva kontsentratsiooniga seerialahjenduste abil. Lisaks analüüdi või selle fragmendi seerialahjenduste kasutamisele võib standardkõvera koostada gravimeetriselt, massispektroskoopiaga ja teiste valdkonnas tuntud tehnikatega.

Kemoluminestsents-mikroosakeste analüüsis, milles kasutatakse ARCHITECT® 25 analüsaatorit, peaks konjugaadi lahjendi pH olema umbes $6,0 \pm 0,2$, mikroosakeste kattepuhvrit peaks säilitama umbes toatemperatuuril (st alates umbes $17\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni umbes $27\text{ }^{\circ}\text{C}$), mikroosakeste kattepuhvri pH peaks olema umbes $6,5 \pm 0,2$ ja mikroosakeste lahjendi pH peaks olema umbes $7,8 \pm 0,2$. Tahkeid ained on eelistatavalt vähem kui umbes 0,2%, näiteks vähem kui umbes 0,15%, vähem kui umbes 0,14%, vähem kui

umbes 0,13%, vähem kui umbes 0,12% või vähem kui umbes 0,11%, näiteks umbes 0,10%.

- FPIAd põhinevad konkureeriva seondumise immunoanalüüsi põhimõtetel. Fluorestsentsmärgisega ühend kiirgab lineaarselt polariseeritud valgusega ergastamisel
- 5 fluorestsentsi, mille polarisatsiooni määr on pöördvõrdeline rotatsioonikiirusega. Kui fluorestsentsmärgisega jälitaja-antikeha kompleksi ergastatakse lineaarselt polariseeritud valgusega, jääb kiirgav valgus kõrgelt polariseerituks, kuna fluorofooril takistatakse roteerumast ajavahemikul, mil valgus neeldub ja ajavahemikul, mil valgus kiirgub. Kui „vaba” jälitav ühend (st ühend, mis ei ole seondunud antikehaga)
- 10 ergastatakse lineaarselt polariseeritud valgusega, on selle roteerumine palju kiirem kui vastaval konkureeriva seondumise immunoanalüüsis moodustunud jälitaja-antikeha konjugaadil. FPIAsid eelistatakse RIAdele, sest selles ei ole radioaktiivseid aineid, mis vajavad erikäsitlust ja jäätmekäitlust. Lisaks on FPIAd homogeenised analüüsid, mida võib lihtsalt ja kiirelt teostada.
- 15 Eespool kirjeldatud kohaselt, pakutakse välja meetod analüüdi (või selle fragmendi) olemasolu koguse või kontsentratsiooni määramiseks. Meetod hõlmab testitava proovi analüüsimist analüüdi (või selle fragmendi) olemasolu suhtes analüüsiga (i), kus kasutatakse (i') vähemalt üht antikeha, antikeha analüüdiga seonduvad fragmendi, antikeha varianti, mis seondub analüüdiga, antikeha variandi fragmendi, mis seondub
- 20 analüüdiga ja DVD-Igd (või selle fragmendi, varianti või variandi fragmendi), mis seondub analüüdiga ning (ii') vähemalt üht tuvastatavat märgist ja (ii) hõlmab tuvastatava märgise tekitatud signaali võrdlemist otsese või kaudse olemasolu indikaatorina analüüdi (või selle fragmendi) olemasolu, koguse või kontsentratsiooni kohta testitavas proovis signaaliga, mis on tekitatud otsese või kaudse indikaatorina
- 25 analüüdi (või selle fragmendi) olemasolu, koguse või kontsentratsiooni kohta kontrollis või kalibraatoris. Kalibraator on valikuliselt osa kalibraatorite seeriast, milles iga kalibraator erineb teistest kalibraatoritest analüüdi kontsentratsiooni poolest.

Meetod võib hõlmata (i) testitava proovi kokkupuutesse viimist vähemalt ühe esimese analüüdi (või selle fragmendi) suhtes spetsiifilise seondumispartneriga, mis valitakse

rühmast, kuhu kuuluvad antikeha, analüüdiga seonduva antikeha fragment, analüüdiga seonduva antikeha variant, analüüdiga seonduva antikeha variandi fragment ja analüüdiga seonduv DVD-Ig (või selle fragment, variant või variandi fragment), nõnda, et moodustuks esimese spetsiifilise seondumispartneri/analüüdi (või selle fragmendi) kompleks, (ii) esimese spetsiifilise seondumispartneri/analüüdi (või selle fragmendi) kompleksi kokkupuutesse viimist vähemalt ühe teise analüüdi (või selle fragmendi) suhtes spetsiifilise seondumispartneriga, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad tuvastatavalt märgistatud analüüdivastane antikeha, analüüdiga seonduv tuvastatavalt märgistatud analüüdivastase antikeha fragment, analüüdiga seonduv tuvastatavalt märgistatud analüüdivastase antikeha variant, analüüdiga seonduv tuvastatavalt märgistatud analüüdivastase antikeha variandi fragment ja analüüdiga seonduv tuvastatavalt märgistatud DVD-Ig (või selle fragment, variant või variandi fragment), nõnda, et moodustuks esimese spetsiifilise seondumispartneri/analüüdi (või selle fragmendi)/teise spetsiifilise seondumispartneri kompleks ning (iii) testitavas proovis analüüdi olemasolu, koguse ja kontsentratsiooni määramist punktis (ii) moodustunud esimese spetsiifilise seondumispartneri/analüüdi (või selle fragmendi)/teise spetsiifilise seondumispartneri kompleksi tuvastatava märgise tekitatud signaali tuvastamise ja mõõtmisega. Eelistada võib meetodit, milles vähemalt üks analüüdi (või selle fragmendi) suhtes spetsiifiline seondumispartner ja/või vähemalt üks teine analüüdi (või selle fragmendi) suhtes spetsiifiline seondumispartner on siin kirjeldatud DVD-Ig (või selle fragment, variant või variandi fragment).

Teisel juhul võib meetod hõlmata testitava proovi kokkupuutesse viimist vähemalt ühe esimese IL-1 analüüdi (või selle fragmendi) suhtes spetsiifilise seondumispartneriga, mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad antikeha, analüüdiga seonduva antikeha fragment, analüüdiga seonduva antikeha variant, analüüdiga seonduva antikeha variandi fragment ja analüüdiga seonduv DVD-Ig (või selle fragment, variant või variandi fragment) ning samal ajal või järjestikku, mistahes järjekorras, testitava proovi kokkupuutesse viimist teise spetsiifilise seondumispartneriga, mis võib analüüdiga (või selle fragmendiga) konkureerida seandumisel nimetatud vähemalt ühe esimese spetsiifilise seondumispartneriga ning mis valitakse rühmast, kuhu kuuluvad tuvastatavalt märgistatud analüüt, esimese spetsiifilise seondumispartneriga seonduv

- tuvastatavalt märgistatud analüüdi fragment, esimese spetsiifilise seondumispartneriga seonduv tuvastatavalt märgistatud analüüdi variant ja esimese spetsiifilise seondumispartneriga seonduv tuvastatavalt märgistatud analüüdi variandi fragment. Testitavas proovis esinev mistahes IL-1 (või selle fragment) ja vähemalt üks teine
- 5 spetsiifiline seondumispartner konkureerivad teineteisega vastavalt esimese spetsiifilise seondumispartneri/analüüdi (või selle fragmendi) kompleksi ning esimese spetsiifilise seondumispartneri/teise spetsiifilise seondumispartneri kompleksi moodustumisel. Meetod hõlmab täiendavalt testitavas proovis analüüdi olemasolu, koguse või kontsentratsiooni määramist punktis (ii) moodustunud esimese spetsiifilise
- 10 seondumispartneri/teise spetsiifilise seondumispartneri kompleksi tuvastatava märgise tekitatud signaali tuvastamise või mõõtmisega, kusjuures esimese spetsiifilise seondumispartneri/teise spetsiifilise seondumispartneri kompleksi tuvastatava märgise tekitatud signaal on pöördvõrdeline testitavas proovis oleva analüüdi koguse või kontsentratsiooniga.
- 15 Eespool esitatud meetodid võivad täiendavalt hõlmata terapeutilise/profülaktilise ravi tõhususe diagnoosimist, ennustamist või hindamist patsiendil, kellelt testitav proov võeti. Kui meetod hõlmab täiendavalt terapeutilise/profülaktilise ravi tõhususe hindamist patsiendil, kellelt testitav proov võeti, hõlmab meetod valikuliselt veel patsiendi terapeutilise/profülaktilise ravi modifitseerimist tõhususe parandamiseks
- 20 vajadust mööda. Meetodit võib kohandada kasutamiseks automatiseeritud süsteemis või pool-automatiseeritud süsteemis.

Mis puudutab analüüsimeetodeid (ja nende komplekte), siis võib olla võimalik kasutada kaubanduslikult kättesaadavaid analüüdivastaseid antikehi või meetodeid analüüdivastaste antikehade valmistamiseks, mida kirjeldatakse kirjanduses. Erinevate

25 antikehade kaubanduslike tarnijate hulka kuuluvad muu hulgas firmad Santa Cruz Biotechnology Inc. (Santa Cruz, California, USA), GenWay Biotech, Inc. (San Diego, California, USA), ja R&D Systems (RDS; Minneapolis, Minnesota, USA).

Tavaliselt võib etalonina, mille vastu testitavas proovis analüüdi või selle fragmendi analüüsimisel, nt haiguse või haiguse tekkeriski tuvastamisel, saadud tulemusi hinnata,

kindlaksmääratud taseme abil. Sellisel võrdlemisel saadakse tavaliselt kindlaksmääratud tase konkreetse analüüsi teostamisel piisavalt palju kordi ja sobivatel tingimustel, nõnda, et võib teha seose või assotsiatsiooni analüüdi olemasolu, koguse või kontsentratsiooni ja haiguse, häire või seisundi või konkreetse kliinilise näidustuse vahel. Tavaliselt saadakse kindlaksmääratud tase võrdlusravialuste (või ravialuste populatsioonide) analüüsidega. Mõõdetav analüüt võib hõlmata selle fragmente, selle lagusaadusi ja/või selle ensümaatilise lõikamise saadusi.

Täpsemalt, võttes arvesse haiguse progresseerumise ja/või ravi jälgimiseks kasutatavat kindlaksmääratud taset, võib analüüdi või selle fragmendi kogus või kontsentratsioon olla „muutumatu saad”, „soovitav” (või „soovitavalt muutunud”) või „ebasoovitav” (või „ebasoovitavalt muutunud”). „Tõusnud” või „suurenenud” tähistab kogust või kontsentratsiooni testitavas proovis, mis on suurem, kui tüüpiline või normaalne tase või vahemik (nt kindlaksmääratud tase) või on suurem, kui teine võrdlustase või vahemik (nt varasem või algväärtusega proov). Terminid „langenud” või „vähenenud” tähistab kogust või kontsentratsiooni testitavas proovis, mis on väiksem, kui tüüpiline või normaalne tase või vahemik (nt kindlaksmääratud tase) või on väiksem, kui teine võrdlustase või vahemik (nt varasem või algväärtusega proov). Termin „muutunud” tähistab kogust või kontsentratsiooni proovis, mis on muudetud (suurenenud või vähenenud) tüüpilise või normaalse taseme või vahemiku (nt kindlaksmääratud tase) suhtes või teise võrdlustaseme või vahemiku (nt varasem või algväärtusega proov) suhtes.

Analüüdi tüüpiline või normaalne tase või vahemik määratletakse standardpraktika kohaselt. Kuna analüüdi tasemed on mõnel juhul väga väikesed, võib eeldada niinimetatud muudetud taseme või muutuse toimumist, kui esineb mistahes üldmuutus võrreldes tüüpilise või normaalse taseme või vahemikuga või võrdlustaseme või -vahemikuga, mida ei ole võimalik seletada katsevea või proovide varieeruvusega. Seega võrreldakse konkreetses proovis mõõdetud taset niinimetatud normaalsetest ravialustest pärit sarnastes proovides määratletud taseme või tasemete vahemikuga. Selles kontekstis on „normaalne ravialune” näiteks indiviid, kelle ei ole tuvastatavat haigust ja „normaalne” (mõnikord tähistatud „kontroll”) patsient või populatsioon on näiteks

- ilma avalduva tuvastatava haiguseta. Lisaks, võttes arvesse, et analüüt ei ole enamusel inimpopulatsioonist rutiinselt leitav suures kontsentratsioonis, võib „normaalseks ravialuseks” lugeda indiviidi, kellel sisuliselt ei ole tuvastatavalt suurenenud või tõusnud koguses või kontsentratsioonis analüüti ning „normaalne” (mõnikord tähistatakse „kontroll”) patsient või populatsioon on selline, kellel sisuliselt ei esine tuvastatavalt suurenenud või tõusnud koguses või kontsentratsioonis analüüti. „Ilmselt normaalne ravialune” on selline, kellel analüüti veel hinnatud ei ole või hinnatakse praegu. Analüüdi taset loetakse „tõusnuks”, kui analüüt on normaaljuhul tuvastamatu (nt normaalne tase on null või vahemikus alates umbes 25- kuni umbes 75-protsentiili normaalsest populatsioonist), kuid tuvastatakse testitavas proovis, aga ka siis kui analüüti esineb testitavas proovis normaalsest tasemest suuremal tasemel. Seega puudutab leiutiskirjeldus muuhulgas konkreetse haiguse, häire või seisundi või selle tekkeriskiga ravialuse sõelumismeetodit Analüüsimeetod võib hõlmata ka teiste markerite analüüsimist ja sarnaseid.
- 15 Sellega kooskõlas võib siin kirjeldatud meetodeid kasutada ka ravialusel nimetatud haiguse, häire või seisundi olemasolu või tekkeriski määramiseks. Täpsemalt võib selline meetod võib hõlmata järgmisi etappe:
- (a) ravialuselt võetud testitavas proovis IL-1 (või selle fragmendi) kontsentratsiooni või koguse määramist (nt siin kirjeldatud meetoditega või valdkonnas tuntud meetoditega) ja
- 20 (b) etapis (a) määratud IL-1 (või selle fragmendi) kontsentratsiooni või koguse võrdlemist kindlaksmääratud tasemega, kusjuures, kui etapis (a) määratud analüüdi kontsentratsioon või kogus on soovitav kindlaksmääratud taseme suhtes, siis otsustatakse, et ravialusel ei ole nimetatud haigust, häiret või seisundit või selle tekkeriski. Siiski, kui etapis (a) määratud IL-1 kontsentratsioon või kogus ei ole soodus kindlaksmääratud taseme suhtes, siis otsustatakse, et ravialusel on nimetatud
- 25 haigus, häire või seisund või selle tekkerisk.

Lisaks on siin esitatud meetod haiguse progresseerumise jälgimiseks ravialusel. Optimaalselt sisaldab meetod järgmisi etappe:

- (a) ravialuselt võetud testitavas proovis IL-1 kontsentratsiooni või koguse määramine;
- (b) ravialuselt hiljem võetud testitavas proovis IL-1 kontsentratsiooni või koguse määramine ja
- 5 (c) etapis (b) määratud analüüdi kontsentratsiooni või koguse võrdlemine etapis (a) määratud IL-1 kontsentratsiooni või kogusega, kusjuures, kui etapis (b) määratud kontsentratsioon või kogus on muutumata või etapis (a) määratud IL-1 kontsentratsiooni või kogusega võrdlemisel ebasoovitav, siis otsustatakse, et ravialuse haigus kulgeb edasi, progresseerub või ägeneb. Võrdlusena, kui etapis (b)
- 10 määratud IL-1 kontsentratsioon või kogus on soovitav võrrelduna etapis (a) määratud IL-1 kontsentratsiooni või kogusega, siis otsustatakse, et ravialuse haigus on lõppenud, regresseerunud või kergenenud.

Valikuliselt hõlmab meetod täiendavalt etapis (b) määratud IL-1 kontsentratsiooni või koguse võrdlemist näiteks kindlaksmääratud tasemega. Veel hõlmab meetod

15 valikuliselt ravialuse ravimist ühe või enama ravimkompositsiooniga ajavahemikul, kui võrdlemisel ilmneb näiteks, et etapis (b) määratud analüüdi kontsentratsioon või kogus on muutunud ebasoovitavalt võrrelduna kindlaksmääratud tasemega.

Lisaks eelnevale võib meetodeid kasutada ravi jälgimiseks ühe või enama ravimkompositsiooniga ravi saaval ravialusel. Täpsemalt hõlmavad sellised meetodid

20 ravialuselt esimese testitava proovi võtmist enne, kui ravialusele on manustatud üks või enam ravimkompositsiooni. Seejärel määratakse ravialuselt võetud testitavas proovis IL-1 kontsentratsioon või kogus (nt siin kirjeldatud meetoditega või valdkonnas teadaolevatega). Pärast seda, kui IL-1 kontsentratsioon või kogus on määratud, võrreldakse valikuliselt IL-1 kontsentratsiooni või kogust kindlaksmääratud tasemega.

25 Kui IL-1 esimeses testitavas proovis määratud kontsentratsioon või kogus on väiksem kui kindlaksmääratud tase, siis ravialust ei ravita ühe või enama ravimkompositsiooniga. Juhul, kui IL-1 esimeses testitavas proovis määratud kontsentratsioon või kogus on suurem kui kindlaksmääratud tase, siis ravitakse ravialust ajavahemikul ühe või enama ravimkompositsiooniga. Ajavahemiku, mil ravialust

ravitakse ühe või enama ravimkompositsiooniga võib määrata valdkonna asjatundja (näiteks võib ajavahemik olla alates umbes seitse (7) päeva kuni umbes kaks aastat, eelistatult alates umbes neliteist (14) päeva kuni umbes üks (1) aasta).

5 Ühe või enama ravimkompositsiooniga ravimise ajal võetakse ravialuselt teine ja järgnevad testitavad proovid. Testitavate proovide hulk ja aeg, mille jooksul nimetatud testitavad proovid ravialuselt võetakse, ei ole olulised. Näiteks võib teise testitava proovi võtta seitse (7) päeva pärast esmakordset ühe või enama ravimkompositsiooni ravialusele manustamist, kolmanda testitava proovi võib võtta kaks (2) nädalat pärast esmakordset ühe või enama ravimkompositsiooni ravialusele manustamist, neljanda 10 testitava proovi võib võtta kolm (3) nädalat pärast esmakordset ühe või enama ravimkompositsiooni ravialusele manustamist, viienda testitava proovi võib võtta neli (4) nädalat pärast esmakordset ühe või enama ravimkompositsiooni ravialusele manustamist jne.

Pärast iga teise või järgmise testitava proovi võtmist ravialuselt, määratakse IL-1 15 kontsentratsioon või kogus teises või järgmises testitavas proovis (nt siin kirjeldatud meetoditega või valdkonnas teadaolevatega). Seejärel võrreldakse igas teises või järgmises testitavas proovis määratud IL-1 kontsentratsiooni või kogust esimeses testitavas proovis määratud analüüdi kontsentratsiooni või kogusega (nt testitavas proovis, mida võrreldi algselt valikuliselt kindlaksmääratud tasemega). Kui etapis (c) 20 määratud IL-1 kontsentratsioon või kogus on soovitav võrrelduna etapis (a) määratud analüüdi kontsentratsiooni või kogusega, siis otsustatakse, et ravialuse haigus on lõppenud, regresseerunud või kergenenud ning ravialusele tuleks jätkuvalt manustada etapis (b) esitatud üht või enamat ravimkompositsiooni. Siiski, kui etapis (c) määratud kontsentratsioon või kogus on muutumata või ebasoovitav võrrelduna etapis (a) 25 määratud analüüdi kontsentratsiooni või kogusega, siis otsustatakse, et ravialuse haigus kulgeb edasi, progresseerub või ägeneb ning ravialust tuleks ravida etapis (b) ravialusele manustatud ühe või enama ravimkompositsiooni suurema kontsentratsiooniga või ravialust tuleks ravida ühe või enama ravimkompositsiooniga, mis on erinevad etapis (b) ravialusele manustatud ühest või enamast 30 ravimkompositsioonist. Täpsemalt võib ravialust ravida ühe või enama

ravimkompositsiooniga, mis on erinevad ühest või enamast ravimkompositsioonist, mida manustati ravialusele eelnevas nimetatud ravialusel analüüdi taseme vähendamiseks või alandamiseks.

Üldiselt, analüüside puhul, milles võib teha korduvtestimist (nt haiguse
5 progresseerumise ja/või ravivastuse jälgimist), võetakse teine või järgmine testitav
proov ajavahemikul pärast ravialuselt esimese testitava proovi võtmist. Täpsemalt võib
ravialuselt võtta teise testitava proovi minuteid, tunde, päevi, nädalaid või aastaid pärast
ravialuselt esimese proovi võtmist. Näiteks võib ravialuselt võtta teise testitava proovi
ajavahemiku umbes 1 minut, umbes 5 minutit, umbes 10 minutit, umbes 15 minutit,
10 umbes 30 minutit, umbes 45 minutit, umbes 60 minutit, umbes 2 tundi, umbes 3 tundi,
umbes 4 tundi, umbes 5 tundi, umbes 6 tundi, umbes 7 tundi, umbes 8 tundi, umbes 9
tundi, umbes 10 tundi, umbes 11 tundi, umbes 12 tundi, umbes 13 tundi, umbes 14
tundi, umbes 15 tundi, umbes 16 tundi, umbes 17 tundi, umbes 18 tundi, umbes 19
tundi, umbes 20 tundi, umbes 21 tundi, umbes 22 tundi, umbes 23 tundi, umbes 24
15 tundi, umbes 2 päeva, umbes 3 päeva, umbes 4 päeva, umbes 5 päeva, umbes 6 päeva,
umbes 7 päeva, umbes 2 nädalat, umbes 3 nädalat, umbes 4 nädalat, umbes 5 nädalat,
umbes 6 nädalat, umbes 7 nädalat, umbes 8 nädalat, umbes 9 nädalat, umbes 10 nädalat,
umbes 11 nädalat, umbes 12 nädalat, umbes 13 nädalat, umbes 14 nädalat, umbes 15
nädalat, umbes 16 nädalat, umbes 17 nädalat, umbes 18 nädalat, umbes 19 nädalat,
20 umbes 20 nädalat, umbes 21 nädalat, umbes 22 nädalat, umbes 23 nädalat, umbes 24
nädalat, umbes 25 nädalat, umbes 26 nädalat, umbes 27 nädalat, umbes 28 nädalat,
umbes 29 nädalat, umbes 30 nädalat, umbes 31 nädalat, umbes 32 nädalat, umbes 33
nädalat, umbes 34 nädalat, umbes 35 nädalat, umbes 36 nädalat, umbes 37 nädalat,
umbes 38 nädalat, umbes 39 nädalat, umbes 40 nädalat, umbes 41 nädalat, umbes 42
25 nädalat, umbes 43 nädalat, umbes 44 nädalat, umbes 45 nädalat, umbes 46 nädalat,
umbes 47 nädalat, umbes 48 nädalat, umbes 49 nädalat, umbes 50 nädalat, umbes 51
nädalat , umbes 52 nädalat, umbes 1,5 aastat, umbes 2 aastat, umbes 2,5 aastat, umbes
3,0 aastat, umbes 3,5 aastat, umbes 4,0 aastat, umbes 4,5 aastat, umbes 5,0 aastat, umbes
5,5, aastat, umbes 6,0 aastat, umbes 6,5 aastat, umbes 7,0 aastat, umbes 7,5 aastat,
30 umbes 8,0 aastat, umbes 8,5 aastat, umbes 9,0 aastat, umbes 9,5 aastat kuni umbes 10,0
aastat pärast esimese testitava proovi võtmist ravialuselt.

Haiguse progresseerumise jälgimiseks kasutamisel võib eespool mainitud analüüsi kasutada haiguse progresseerumise jälgimiseks ägedaid seisundeid põdevates ravialustes. Ägedad seisundid, mida nimetatakse ka intensiivraviseisunditeks, tähistavad ägedaid, eluohtlikke haiguseid või teisi kriitilisi kliinilisi seisundeid, mis mõjutavad näiteks kardiovaskulaarsüsteemi või ekskretoorset süsteemi. Tavaliselt tähistavad intensiivraviseisundid seisundeid, mis vajavad ägedat meditsiinilist sekkumist haiglas (sealhulgas muu hulgas kiirabituba, intensiivraviüksus, traumakeskus või teised vältimatu abi paigad) või manustamist parameedikute või mõne teise valdkonna meditsiini personali poolt. Intensiivraviseisundite puhul tehakse korduvat monitooringut tavaliselt lühemas ajaaknas, nimelt minutites, tundides ja päevades (nt umbes 1 minut, umbes 5 minutit, umbes 10 minutit, umbes 15 minutit, umbes 30 minutit, umbes 45 minutit, umbes 60 minutit, umbes 2 tundi, umbes 3 tundi, umbes 4 tundi, umbes 5 tundi, umbes 6 tundi, umbes 7 tundi, umbes 8 tundi, umbes 9 tundi, umbes 10 tundi, umbes 11 tundi, umbes 12 tundi, umbes 13 tundi, umbes 14 tundi, umbes 15 tundi, umbes 16 tundi, umbes 17 tundi, umbes 18 tundi, umbes 19 tundi, umbes 20 tundi, umbes 21 tundi, umbes 22 tundi, umbes 23 tundi, umbes 24 tundi, umbes 2 päeva, umbes 3 päeva, umbes 4 päeva, umbes 5 päeva, umbes 6 päeva või umbes 7 päeva) ja algne analüüs tehakse, alates haiguse või seisundi algusest sarnaselt tavaliselt lühemas ajaaknas, nt umbes minutites, tundides ja päevades.

Neid analüüse võib kasutada ka kroonilisi või mitteägedaid seisundeid põdevate patsientide haiguse progresseerumise jälgimiseks. Mitteintensiivravi või mitteägedad seisundid tähistavad seisundeid, mis ei ole ägedad, eluohtlikud haigused või teised kriitilised meditsiinilised seisundid, mis mõjutavad näiteks kardiovaskulaarsüsteemi ja/või ekskretoorset süsteemi. Tavaliselt hõlmavad mitteägedad seisundid neid, mis on pikemaajalised või kroonilise kuluga. Mitteägedate seisundite puhul tehakse kordusjälgimine pikemas ajaaknas, nt tundides, päevades, nädalates, kuudes või aastates (nt umbes 1 tund, umbes 2 tundi, umbes 3 tundi, umbes 4 tundi, umbes 5 tundi, umbes 6 tundi, umbes 7 tundi, umbes 8 tundi, umbes 9 tundi, umbes 10 tundi, umbes 11 tundi, umbes 12 tundi, umbes 13 tundi, umbes 14 tundi, umbes 15 tundi, umbes 16 tundi, umbes 17 tundi, umbes 18 tundi, umbes 19 tundi, umbes 20 tundi, umbes 21 tundi, umbes 22 tundi, umbes 23 tundi, umbes 24 tundi, umbes 2 päeva, umbes 3 päeva,

umbes 4 päeva, umbes 5 päeva, umbes 6 päeva, umbes 7 päeva, umbes 2 nädalat, umbes 3 nädalat, umbes 4 nädalat, umbes 5 nädalat, umbes 6 nädalat, umbes 7 nädalat, umbes 8 nädalat, umbes 9 nädalat, umbes 10 nädalat, umbes 11 nädalat, umbes 12 nädalat, umbes 13 nädalat, umbes 14 nädalat, umbes 15 nädalat, umbes 16 nädalat, umbes 17 nädalat, umbes 18 nädalat, umbes 19 nädalat, umbes 20 nädalat, umbes 21 nädalat, umbes 22 nädalat, umbes 23 nädalat, umbes 24 nädalat, umbes 25 nädalat, umbes 26 nädalat, umbes 27 nädalat, umbes 28 nädalat, umbes 29 nädalat, umbes 30 nädalat, umbes 31 nädalat, umbes 32 nädalat, umbes 33 nädalat, umbes 34 nädalat, umbes 35 nädalat, umbes 36 nädalat, umbes 37 nädalat, umbes 38 nädalat, umbes 39 nädalat, umbes 40 nädalat, umbes 41 nädalat, umbes 42 nädalat, umbes 43 nädalat, umbes 44 nädalat, umbes 45 nädalat, umbes 46 nädalat, umbes 47 nädalat, umbes 48 nädalat, umbes 49 nädalat, umbes 50 nädalat, umbes 51 nädalat, umbes 52 nädalat, umbes 1,5 aastat, umbes 2 aastat, umbes 2,5 aastat, umbes 3,0 aastat, umbes 3,5 aastat, umbes 4,0 aastat, umbes 4,5 aastat, umbes 5,0 aastat, umbes 5,5 aastat, umbes 6,0 aastat, umbes 6,5 aastat, umbes 7,0 aastat, umbes 7,5 aastat, umbes 8,0 aastat, umbes 8,5 aastat, umbes 9,0 aastat, umbes 9,5 aastat või umbes 10,0 aastat) ja tavaliselt tehakse algne analüüs sarnaselt pikemas ajaaknas, nt umbes tunde, päevi, kuid või aastaid pärast alates haiguse või seisundi puhkemist.

Lisaks võib teha eespool kirjeldatud analüüse ravialuselt saadud esimese testitava proovi abil, kusjuures see esimene testitav proov on saadud ühest allikast, näiteks uriinist, seerumist või plasmast. Valikuliselt võib eespool kirjeldatud analüüs korrata ravialuselt saadud teise testitava proovi abil, kusjuures see teine testitav proov on saadud teisest allikast. Kui näiteks esimene testitav proov võeti uriinist, võib teise testitava proovi võtta seerumist või plasmast. Esimest testitavat proovi ja teist testitavat proovi kasutatavatest analüüsides saadud tulemusi võib võrrelda. Võrdlust võib kasutada ravialuse haiguse või seisundi staatuse hindamiseks.

Lisaks puudutab see leiutiskirjeldus ka meetodeid eelsoodumusega või nimetatud haigust, häiret või seisundit põdevas ravialuses ravi kasulikkuse tuvastamiseks. Täpsemalt puudutab leiutiskirjeldus analüütide paariliste diagnostilisi meetodeid ja

saadusi. Seega võib siin kirjeldatud „ravialuses haiguse ravi jälgimise meetod” lisaks optimaalselt hõlmata ravikandidaatide väljavalmimist ja identifitseerimist.

Seega puudutab leiutiskirjeldus konkreetsetes teostustes meetodit selle määramiseks, kas eelsoodumusega või nimetatud haigust, häiret või seisundit põdev ravialune on
5 ravikandidaat. Tavaliselt on ravialusel avaldunud mõni nimetatud haiguse, häire või seisundi sümptom või on tal tõesti diagnoositud nimetatud haigus, häire või seisund või selle tekkerisk ja/või tal esineb siin kirjeldatud analüüdi või selle fragmendi ebasoovitav kontsentratsioon või kogus.

Valikuliselt hõlmab meetod siin kirjeldatud analüüsi, kus IL-1 hinnatakse enne ja
10 pärast ravialuse ravimist ühe või enama ravimkompositsiooniga (nt täpsemalt ravimiga, mis on seotud analüüti mõjutava toimetehhanismiga), immunosupressiivse raviga või immunoabsorptsiooniraviga või milles analüüti hinnatakse pärast nimetatud ravi ning analüüdi kontsentratsiooni või kogust võrreldakse kindlaksmääratud taseme suhtes. IL-1 ravijärgselt ilmnev ebasoovitav kontsentratsioon või kogus kinnitab seda, et
15 ravialusele ei ole täiendava või jätkuva ravi saamine kasulik, samas kui ravijärgselt ilmnev analüüdi soovitatav kontsentratsioon või kogus kinnitab, et ravialusele on täiendav või jätkuv ravi kasulik. See kinnitus aitab hallata kliinilisi uuringuid ja parandada patsiendihoolduse sätteid.

Iseenesestmõistetavalt, kui teatud siinsed teostused on eelistatud siin kirjeldatud
20 nimetatud haiguse, häire või seisundi hindamisel, võib analüüse ja komplekte kasutada analüüdi hindamiseks teiste haiguse, häirete või seisundite puhul. Analüüsimeetod võib hõlmata ka teiste markerite analüüsimist ja sarnaseid.

Hindamismeetodit võib kasutada ka nimetatud haigust, häiret või seisundit leevendava ühendi identifitseerimiseks. Näiteks võib analüüti ekspresseeriva raku viia
25 kokkupuutesse kandidaatühendiga. Ühendiga kokkupuutesse viidud rakus oleva analüüdi ekspressioonitaset võib võrrelda kontrollraku omaga siin kirjeldatud analüüsimeetodiga.

II. Komplektid

- Samuti pakutakse välja komplekt analüüdi (või selle fragmendi) olemasolu, koguse või kontsentratsiooni määramiseks testitavas proovis. Komplekt sisaldab vähemalt üht testitavas proovis IL-1 (või selle fragmendi) olemasolu analüüsimiseks mõeldud komponenti ja juhiseid testitava proovi analüüsimiseks analüüdi (või selle fragmendi) olemasolu suhtes. See vähemalt üks testitavas proovis analüüdi (või selle fragmendi) olemasolu analüüsimiseks mõeldud komponent võib hõlmata IL-1 -vastast seonduvat valku sisaldavat kompositsiooni, näiteks monokloonset antikeha või siin kirjeldatud DVD-Igd (või selle fragmendi, varianti või variandi fragmendi), mis on valikuliselt immobiliseeritud tahkele faasile.
- 10 Komplekt võib sisaldada vähemalt üht komponenti testitavas proovis IL-1 (või selle fragmendi) olemasolu analüüsimiseks immunoanalüüsiga, nt kemoluminestsentsmikroosakeste immunoanalüüsiga, ja juhiseid testitava proovi analüüsimiseks analüüdi (või selle fragmendi) olemasolu suhtes immunoanalüüsiga, nt kemoluminestsentsmikroosakeste immunoanalüüsiga. Näiteks võib komplekt sisaldada vähemalt üht IL-
- 15 1 -spetsiifilist seondumispartnerit, nagu IL-1 -vastane monokloonne/polükloonne antikeha (või selle fragment, mis seondub IL-1 analüüdiga, selle variant, mis seondub IL-1 analüüdiga või variandi fragment, mis seondub IL-1 analüüdiga) või IL-1 -vastane DVD-Ig (või selle fragment, variant või variandi fragment), millest kumbagi võib tuvastatavalt märgistada. Teisel juhul või täiendavalt võib komplekt sisaldada
- 20 tuvastatavalt märgistatud IL-1 analüüti (või selle fragmendi, mis seondub analüüdivastase monokloonne/polükloonne antikehaga või analüüdivastase DVD-Igga (või selle fragmendi, variandi või variandi fragmendiga)), mis võib konkureerida mistahes testitavas proovis oleva analüüdiga seandumisel analüüdivastase monokloonne/polükloonne antikehaga (või selle analüüdiga seonduva fragmendiga,
- 25 selle analüüdiga seonduva variandiga või selle analüüdiga seonduva variandi fragmendiga) või DVD-Ig (või selle fragmendi, variandi või variandi fragmendiga), millest kummagi võib immobiliseerida tahkele toesele. Komplekt võib sisaldada kalibraatorit või kontrolli, nt isoleeritud või puhastatud analüüti. Komplekt võib sisaldada vähemalt üht mahutit (nt tuubi, mikrotiiterplaati või ribasid, mis võivad
- 30 näiteks olla juba kaetud esimese spetsiifilise seondumispartneriga) analüüsi läbiviimiseks ja/või puhvrit, näiteks analüüsipuhvrit või pesupuhvrit, millest kumbki

võib olla kontsentreeritud lahuseks, tuvastatava märgise (nt ensümaatilise märgise) substraadilahuseks või stopplahuseks. Eelistatult sisaldab komplekt kõiki koostisosi, st reaktiive, standardeid, puhvreid, lahjendeid jne, mis on vajalikud analüüsi teostamiseks. Juhised võivad olla esitatud paberil või arvutist loetavas vormis, näiteks kettal, CDI, 5 DVDl vms.

Mistahes seonduv valk, näiteks IL-1 -vastane seonduv valk või analüüdivastane DVD-Ig või jälitusühend võib sisaldada siin kirjeldatud tuvastatavat märgist, näiteks fluorofoori, radioaktiivset ühendit, ensüümi, biotiin/avidiin märgist, kromofoori, kemoluminescentsmärgist või sarnaseid, või komplekt võib sisaldada reaktiive 10 tuvastatava märgistamise läbiviimiseks. Antikehad, kalibraatorid ja/või kontrollid võivad olla eraldi mahutites või eeldoseeritud sobivasse analüüsivormi, näiteks mikrotiiterplaatidele.

Valikuliselt sisaldab komplekt kvaliteedikontrolli koostisosi (näiteks tundlikkuspaneeli, kalibraatoreid ja positiivseid kontrole). Kvaliteedikontrolli 15 reaktiivide valmistamine on valdkonnas üldtuntud ja seda kirjeldatakse mitmete immunodiagnostiliste toodete vahelehtedel. Valikuliselt kasutatakse tundlikkuspaneeli liikmeid analüüsi töökarakteristikute seadmiseks ja need on edaspidi valikuliselt kasulikud immunoanalüüsi komplekti reaktiivide intaktsuse indikaatoritena ning analüüsise standardiseerimisel.

20 Komplekt võib valikuliselt sisaldada ka teisi diagnostilise analüüsi läbiviimiseks või kvaliteedikontrolli hinnangu hõlbustamiseks vajalikke reaktiive, näiteks puhvreid, sooli, ensüüme, ensüümide kofaktoreid, ensüümide substraate, tuvastusreaktiive jms. Komplekti võib lisada ka teisi koostisosi, näiteks testitava proovi isoleerimiseks ja/või 25 töötamiseks mõeldud puhvreid ja lahuseid (nt eeltöötlusreaktiive). Komplekt võib täiendavalt sisaldada üht või enam teistsugust kontrolli. Üks või enam komplekti koostisosadest võib olla lüofiliseeritud, mille puhul võib komplekt lisaks sisaldada lüofiliseeritud koostisosade lahustamiseks sobivaid reaktiive.

Komplekti erinevad koostisosad on vajadusel valikuliselt pandud sobivatesse mahutitesse, nt mikrotiiterplaadile. Komplekt võib veel sisaldada proovi hoidmiseks või

säilitamiseks mõeldud mahutit (nt mahuti või padrun uriiniproovi jaoks). Sobival juhul võib komplekt valikuliselt sisaldada reaktsioonianumaid, segamisanumaid ja teisi koostisosi, mis hõlbustavad reaktiivide või testitava proovi ettevalmistamist. Komplekt võib lisaks sisaldada ka üht või enamat instrumenti proovi võtmise abistamiseks, näiteks süstal, pipett, tangid, mõõtelusikas jms.

Kui tuvastatav märgis on vähemalt üks akridiinühend, võib komplekt sisaldada vähemalt üht akridiin-9-karboksamiidi, vähemalt üht akridiin-9-karboksülaadi arüülestrit või nende mistahes kombinatsiooni. Kui tuvastatav märgis on vähemalt üks akridiinühend, võib komplekt sisaldada vesinikperoksiidi allikat, näiteks puhvrit, lahust ja/või vähemalt üht aluselist lahust. Soovi korral võib komplekt sisaldada tahket faasi, näiteks magnetosakest, kerakest, katseklaasi, mikrotiiterplaati, küvetti, membraani, toesmolekuli, filmi, filterpaberit, ketast või kiipi.

III. Komplekti ja meetodi kohandamine

Nii testitavas proovis analüüsiga, näiteks siin kirjeldatud immunoanalüüsiga, analüüdi olemasolu, koguse või kontsentratsiooni määramise komplekti (või selle koostisosi) kui ka meetodit saab kohandada kasutuseks mitmetes automatiseeritud ja poolautomatiseeritud süsteemides (sealhulgas neis, milles tahke faas sisaldab mikroosakesi), mida kirjeldatakse nt USA patentides nr 5 089 424 ja 5 006 309 ja mida kaubanduslikult turustab nt firma Abbott Laboratories (Abbott Park, Illinois, USA) nimetusega ARCHITECT®.

Mõnede erinevuste hulka automatiseeritud või poolautomatiseeritud süsteemide ja mitteautomatiseeritud süsteemi (nt ELISA) vahel kuuluvad substraat, millele on esimene spetsiifiline seondumispartner (nt analüüdivastane, monokloonne/polükloonne antikeha (või selle fragment, selle variant või selle variandi fragment) või analüüdivastane DVD-Ig (või selle fragment, selle variant või selle variandi fragment) kinnitatud; igal juhul võib mõjutada kihtide moodustumist ja analüüdi reaktiivsust) ning püüdmiss-, tuvastus- ja/või mistahes valikulise pesuetapi pikkus ja ajastus. Samas kui mitteautomatiseeritud vormi, näiteks ELISA puhul, võib vajalik olla suhteliselt pikem proovi ja püüdereaktiiviga inkubeerimise aeg (nt umbes 2 tundi), võib automatiseeritud

või poolautomatiseeritud vormil (nt ARCHITECT®, Abbott Laboratories) olla suhteliselt lühem inkubeerimisaeg (nt ARCHITECT®'i puhul umbes 18 minutit). Sellele sarnaselt, kui mitteautomatiseeritud vormi, näiteks ELISA puhul võib inkubeerida tuvastusantikeha, näiteks konjugaadi reaktiivi suhteliselt pikema inkubatsiooni aja (nt umbes 2 tundi) jooksul, võib automatiseeritud või poolautomatiseeritud vormil (nt ARCHITECT®) olla suhteliselt lühem inkubeerimisaeg (nt ARCHITECT®'i puhul umbes 4 minutit).

Teiste firma Abbott Laboratories poolt pakutavate platvormide hulka kuuluvad muu hulgas AxSYM®, IMx® (vaadake nt USA patent nr 5 294 404), PRISM®, EIA (kerakesed) ja Quantum™ II, aga ka teised platvormid. Lisaks võib analüüse, komplekte ja komplektide koostisosi kasutada teistes vormides, näiteks elektrokeemilistes või teistes manuaalsetes või ravikoha analüüsisüsteemides. See leiutis on kohandatav kaubanduslikule Abbott Point of Care (i-STAT®, Abbott Laboratories) elektrokeemilisele immunoanalüüsi süsteemile, mis teeb kihilisi immunoanalüüse. Immunosensoreid ja nende tootmismeetodeid ning kasutamist ühekordsetes testseadmetes kirjeldatakse näiteks USA patendis nr 5 063 081, USA publikatsioonis nr 2003/0170881, USA publikatsioonis nr 2004/0018577, USA publikatsioonis nr 2005/0054078 ja USA publikatsioonis nr 2006/0160164.

Täpsemalt, mis puudutab analüüdi analüüsi kohandamist I-STAT® süsteemile, eelistatakse järgmist konfiguratsiooni. Mikrofabritseeritud silikoonkiip toodetakse kullast amperomeetriliselt töötava elektrodide paariga ja hõbe-hõbekloriid võrdluselektroodiga. Ühele tööelektroodile kinnitatakse immobiliseeritud analüüdivastase monokloonse/polükloonse antikehaga (või selle fragmendi, selle variandi või selle variandi fragmendiga) või analüüdivastase DVD-Igga (või selle fragmendi, selle variandi või selle variandi fragmendiga) polüstüreenist kerakesed (0,2 mm diameetriga) üle elektroodi polüvinüülalkoholi mustrilisele polümeerkattele. See kiip sisestatakse I-STAT® padrunisse immunoanalüüsiks sobivas fluidumi vormis. Osal padruni proovikambri seinast on kiht, mis sisaldab analüüdi spetsiifilist seondumispartnerit, näiteks analüüdivastast monokloonset/polükloonset antikeha (või selle fragmenti, selle varianti või selle variandi fragmenti, mis seondub analüüdiga) või

analüüdivastast DVD-Igd (või selle fragmenti, selle varianti või selle variandi fragmenti, mis seondub analüüdiga), millest kumbi võib olla tuvastatavalt märgistatud. Padruni vedelikumahutis on vesilahuses reaktiiv, mis sisaldab *p*-aminofenoolfosfaati.

Tööprotsessis lisatakse eeldatavalt analüüti sisaldav proov katsepadruni hoiukambrisse ning padrun pannakse I-STAT® lugejasse. Pärast analüüdi spetsiifilise seondumipartneri lahustumist proovis surub padrunis olev pump proovi kiipi sisaldavasse kanalisse. Seal ostsilleeritakse seda kihtide tekkimise soodustamiseks. Analüüsi eelviimases etapis surutakse vedelik mahutist välja ja kanalisse, et pesta kiibilt proov maha jäätmekambrisse. Analüüsi viimases etapis reageerib aluseline fosfaatmärgis *p*-aminofenoolfosfaadiga fosfaatrühma eemaldamiseks ja vabanenud *p*-aminofenooli elektrokeemilise oksüdeerumise võimaldamiseks tööelektroodil. Mõõdetud voolu alusel võib lugeja arvutada proovis oleva analüüdi koguse sisestatud algoritmi ja tehases määratud kalibreerimiskõvera abil.

Iseenesestmõistetavalt hõlmavad siin kirjeldatud meetodid ja komplektid tingimata teisi immunoanalüüsi läbiviimiseks mõeldud reaktiive ning meetodeid. Näiteks hõlmatakse mitmeid puhvreid, mis on valdkonnas teada ja/või mida võib hõlpsasti valmistada või optimeerida kasutamiseks, nt pesemiseks, konjugaadi lahjendamiseks, mikroosakeste lahjendamiseks ja/või kalibraatori lahjendamiseks. Näitlik konjugaadi lahjendi on ARCHITECT®'i konjugaadi lahjendi, mida kasutatakse konkreetsetes komplektides (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) ja mis sisaldab 2-(N-morfolino)etaansulfoonhapet (MES), soola, valgublokeerijat, mikroobivastast ainet ja detergenti. Näitlik kalibraatori lahjendi on ARCHITECT®'i kalibraatori lahjendi, mida kasutatakse konkreetsetes komplektides (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) ja mis sisaldab MESi sisaldavat puhvrit, teist soola, valgublokeerijat ja mikroobivastast ainet. Lisaks võib publikatsioonis USA seerianumbriga 12/650241 (USA publikatsioon nr 2010/0167301; vaadake ka PCT publikatsioon nr WO 2010/078443) kirjeldatu kohaselt parandada signaali teket, nt I-Stat padruni vormis, kasutades signaalantikeha külge ühendatud nukleiinhappejärjestust signaali võimendajana.

Valdkonna asjatundjale on ilmselge, et siin kirjeldatud leiutisekohastele meetoditele ja rakendustele on võimalik teha teisi sobivaid modifikatsioone ja mugandusi ning neid võib teha sobivate vastetega ilma leiutise ulatusest või selle mistahes teostusepiirest väljumata.

- 5 Üksikasjaliku leiutiskirjelduse abil muutub kirjeldatu paremini mõistetavaks järgmiste näidete põhjal, mis on siin esitatud ainult illustreerival, leiutist mittepiiraval eesmärgil.

Selgitus näidete varal

Näide 1: Klooni E26 pärinevate affiinsusküpsete humaniseeritud IL-1 -vastaste antikehade tootmine

- 10 Tabeli 6 esitatakse hiire humaniseeritud E26 antikeha VH- ja VL-aminohappejärjestused (GlaxoSmithKline, PCT publikatsioon nr WO 95/01997). Individuaalsete CDRide VH- ja VL-järjestuste aminohappejäägid on tähistatud paksus kirjas.

Tabel 6. Humaniseeritud E26 antikeha VH- ja VL-piirkondade aminohappejärjestused

15

SEQ ID NO:	Valgu piirkond		Järjestus
			123456789012345678901234567890
58	VH E26		EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGTIFG SYDMS WVRQAPCKGLEWVAYISGGGGTY PDTVKGR FTTISRDNSENKNTLFLQMDSLRPE DGGVYPCAR GGVTKGYFDV WQQGTPVTVSS
	VH E26 CDR-H1	SEQ-ID NO: 58 jäägid 31-35	SYDMS
	VH E26 CDR-H2	SEQ-ID NO: 58 jäägid 50-66	YISSGGGGTYYPDTVKG
	VH E26 CDR-H3	SEQ-ID NO: 58 jäägid 99-108	GGVTKGYFDV
59	VL E26		DIQMTQSPFSSLSASVGRVTITCR RASGNIH NYLTW YQQKTPGKAPKLTINAKT LAD SVPS RFGSGSGTDYFTFSSLPEDVATYYC QH FWSI PTFGQGTKLQI
	VH E26 CDR-L1	SEQ-ID NO: 59 jäägid 24-34	RASGNIHNYLT

SEQ ID NO:	Valgu piirkond		Järjestus
			123456789012345678901234567890
	VH E26 CDR-L2	SEQ-ID NO: 59 jäägid 50-56	NAKTLAD
	VH E26 CDR-L3	SEQ-ID NO: 59 jäägid 89-97	QHFWSIPYT

Afiinsusküpsed hiire humaniseeritud E26 antikehad saadi järgmiselt. Üks kerge ahel konstrueeriti nõnda, et sellel oli piiratud mutagenees järgmiste jääkide puhul: CDRL1: 30, 31, 32; CDRL2: 50, 53, 55, 56; CDRL3: 92, 93, 94, 96 ja 97 (Kabati numeratsioon).

5 Kaks raske ahela raamatukogu moodustati nõnda, et mutagenees oli piiratud CDRH1 ning CDRH2 jääkide 31, 33, 50, 52a, 55, 56, 57, 58 ja 60 (Kabati numeratsioon) puhul või CDRH3 jääkide 95, 96, 97, 98, 99, 100, 100a, 100b ning 102 puhul. Raske ahela raamatukogud sisaldasid ka binaarseid erinevusi jääkide 3(A/S), 24(A/S), 62(T/S), 84(P/A), 88(G/A), 91(F/Y) ja 108(P/L) puhul raamatukogust valimise ajal raamistiku

10 iduteejärjestuste hõlmamiseks. Kõik kolm raamatukogu valiti eraldi reesusmakaagi (*cyno*, ingl *cynomolgus monkey*) IL-1 kontsentratsioone suurendades. Kõik ainult CDRide VH-järjestustes mutatsioone sisaldavad muteeritud CDR-järjestused kombineeriti seejärel üheks raamatukoguks ja kõigis kuues CDRis mutatsioone sisaldavad teiseks raamatukoguks. Nende kahe raamatukogu puhul kohaldati veel

15 karmimaid inimese ja reesusmakaagi IL-1 valimistingimusi enne individuaalsete antikehade identifitseerimist ning IgG valkudena ekspresseerimist täiendavaks iseloomustamiseks.

Tabelis 7 esitatakse nimekiri humaniseeritud E26 saadud afiinsusküpsete IL-1 - vastaste antikehade VH-piirkonna aminohappejärjestustest. Individuaalsete CDRide iga

20 VH-järjestuse aminohappejäägid on tähistatud paksus kirjas.

Tabel 7. Afiinsusküpsete E26 VH variantide aminohappejärjestused

Kloon	SEQ ID NO:	Järjestus
		1234567890123456789012345678901234567890
E26 nr 1	60	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRAEDTGVYYCARGGVYKGYFDEWGOETPVTVSS
E26 nr 11	61	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRPEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
E26 nr 35	62	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRAEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
E26 nr 37	63	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRPEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
J318 nr 2	64	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCAASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRPEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
J318 nr 12	65	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCAASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRPEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
J318 nr 13	66	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRPEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
J348S2-10	67	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRPEDTGVYYCARGGVYKGYFDEWGOETPVTVSS
J348S2-85	68	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRAEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
J348S2-1	69	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRAEDTGVYYCARGGVYKGYFDEWGOETPVTVSS
J348S2-37	70	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRPEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
J348S2-49	71	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDTVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRAEDTGVYYCARGGVYKGYFDEWGOETPVTVSS
J348S2-56	72	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDTVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRPEDTGVYYCARGGVYKGYFDEWGOETPVTVSS
J348S2-25	73	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDTVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRPEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
J348S2-45	74	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDTVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRAEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
J348S2-94	75	EVQIVESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLSWVAYISHGGAGTYYPDTVKGRFLLSRDNSXNTLF LQMDSLRAEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS

Kloon	SEQ ID NO:	Järjestus
		1234567890123456789012345678901234567890
J348S2-34	76	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDV WGQETPTVSS
J348S2-58	77	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDV WGQETPTVSS
J348S2-61	78	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDL WGQETPTVSS
J348S2-80	79	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDL WGQETPTVSS
J348S2-96	80	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDV WGQETPTVSS
J348S2-90	81	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDE WGQETPTVSS
J348S2-21	82	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDE WGQETPTVSS
J348S2-39	83	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDE WGQETPTVSS
J348S2-53	84	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDE WGQETPTVSS
J348S2-74	85	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDE WGQETPTVSS
J348S2-30	86	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDE WGQETPTVSS
J348S2-73	87	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDM WGQETPTVSS
J348S2-12	88	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDE WGQETPTVSS
J348S2-92	89	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDE WGQETPTVSS
J348S2-14	90	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDE WGQETPTVSS
J348S2-33	91	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFT LSRDNSKNTLEF LQMDSTRPEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDE WGQETPTVSS

Kloon	SEQ ID NO:	Järjestus
		1234567890123456789012345678901234567890
J348S2-2	92	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCVRGGVYKGYFDQWGQGTITVTVSS
J348S2-65	93	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCVRGGVYKGYFDQWGQGTITVTVSS
J348S2-20	94	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDEWGQGTITVTVSS
J348S2-54	95	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDEWGQGTITVTVSS
J348S2-13	96	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDEWGQGTITVTVSS
J348S2-17	97	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDEWGQGTITVTVSS
J348S2-44	98	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDEWGQGTITVTVSS
J348S2-47	99	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDEWGQGTITVTVSS
J348S2-48	100	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDEWGQGTITVTVSS
J348S2-22	101	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDEWGQGTITVTVSS
J348S2-42	102	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDEWGQGTITVTVSS
J348S2-84	381	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDEWGQGTITVTVSS
gi10	103	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDEWGQGTITVTVSS
gi15	104	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDYWGQGTITVTVSS
gi68	105	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDYWGQGTITVTVSS
gi80	106	EVQI VESGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFTLSRDNSANTLF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDYWGQGTITVTVSS

Kloon	SEQ ID NO:	Järjestus
		1234567890123456789012345678901234567890
gi5	107	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi49	108	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi78	109	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi4	110	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi66	111	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi77	112	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi19	113	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTAKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi33	114	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYGMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi58	115	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi79	116	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi37	117	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMGWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi9	118	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVHQQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi1	119	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi2	120	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi38	121	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRPEPTAVYYFCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS
gi74	122	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGREFI LSRDNSXNTLEF LQMDSLRPEPTAVYYFCARGGVYKGYFDVWGSQETPVTVSS

Kloon	SEQ ID NO:	Järjestus
		1234567890123456789012345678901234567890
gi27	123	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSSYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SSGGGGTYYPDTVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
gi64	124	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
gi85	125	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
gi46	126	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
gi35	127	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
gi45	128	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSPRAEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
gi90	129	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
gi11	130	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
gi21	131	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYHPDSVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
gi59	132	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDEWGOETPVTVSS
gi91	133	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDEWGOETPVTVSS
gi60	134	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDEWGOETPVTVSS
gi36	135	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCARGGVYKGYFDLWGOETPVTVSS
gi12	136	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCASSGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
gi55	137	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCASSGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS
gi13	138	EVQI VFSGGGVVQFGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFILLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTGVYYCARGGVYKGYFDVWGOETPVTVSS

Kloon	SEQ ID NO:	Järjestus
		1234567890123456789012345678901234567890
gi17	139	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFIFSRYDMSWVRQA PGKCPFWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGR FTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTGVYYCAR GGVYKGYFDV WGQETPVTVSS
gi16	140	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFIFSRYDMSWVRQA PGKCLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGR FTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCAR GGVYKGC FDVWGQETPVTVSS
gi39	141	EVQIVVESGGGVVQPGRSLRLSCSSSGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGR FTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTAVYYCAR GGVYKGYFDV WGQETPVTVSS
gi24	142	EVQIVVESGGGVVQPERSTRTSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGR FTLSRDNSANTLF LQMDSTRPEDTGVYYCAR GGVYKGYFDV WGQETPVTVSS
gi67	143	EVQIVVESGGGVVQPERSTRTSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGR FTLSRDNSANTLF LQMDSTRPEDTGVYYCAR GGVYKGYFDV WGQETPVTVSS
gi65	144	EVQIVVESGGGVVQPERSTRTSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGR FTLSRDNSANTLF LQMDSTRPEDTGVYYCAR GGVYKGYFDV WGQETPVTVSS
gi25	145	EVQIVVESGGGVVQPERSTRTSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDTVKGR FTLSRDNSANTLF LQMDSTRPEDTGVYYCAR GGVYKGYFDV WGQETPVTVSS
gi20	146	EVQIVVESGGGVVQPERSTRTSCSASGFTFSKYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGR FTLSRDNSANTLF LQMDSTRPEDTGVYYCAR GGVYKGYFDV WGQETPVTVSS
gi72	147	EVQLVESGGGVVQPERSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVRQA PGKGFHWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGR FTLSRDNSANTLF LQMDSTRPEDTGVYYCAR GGVYKGYFDV WGQETPVTVSS
gi84	148	EVQIVVESGGGVVQPERSTRTSCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGR FTLSRDNSANTLF LQMDSLRPEDTGVYYCAR GGVYKGYFDV WGQETPVTVSS

Tabelis 8 esitatakse nimekiri E26 saadud afiinsusküpsete humaniseeritud IL-1 - vastaste antikehade VL-piirkondade aminohappejärjestustest. Individuaalsete CDRide iga VL-järjestuse aminohappejäägid on tähistatud paksus kirjas. N-terminaalses otsas D (Asp) muteerumine Gks (Gly), mis ilmneb mõnedes allpool tabelis 8 esitatud afiinsusküpsetes VL-järjestustes, oli tõenäoliselt raamatukogu konstrueerimise ajal tehtud polümeraasi ahelreaktsioonis (PCR) toimunud soovimatu mutageneesi tulemus. N-terminaalse otsa G-jäägi võis eemaldada ilma tagajärgedeta, kui neid piirkondi kasutati IgG molekulide konstrueerimisel.

Kloon	SEQ ID NO:	Järjestus
		1234567890123456789012345678901234567890
E26 nr 1	149	DIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYGWLA WYQQTF GKAPKLLIYQAKTLM DGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWNIPAT FGQGTKLQIT
E26 nr 37	150	DIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYTYLT WYQQTF GKAPKLLIYNAKT LADGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWTLPY TFGQGTKLQIT
J348S2-10	151	GIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYQYLT WYQQTF GKAPKLLIYNAKT LAEGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWKLPY TFGQGTKLQIT
J348S2-84	152	GIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYQYLT WYQQTF GKAPKLLIYNAKT LAEGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWKLPY TFGQGTKLQIT
J348S2-2	153	DIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYEYLT WYQQTF GKAPKLLIYNAKT LAEGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWKLPY TFGQGTKLQIT
J348S2-73	154	GIQMAQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYEYLT WYQQTF GKAPKLLIYNAKT LAEGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWKLPY TFGQGTKLQIT
J348S2-13	155	GIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYTYLT WYQQTF GKAPKLLIYNAKT LAEGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWSLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-18	156	GIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYHYLT WYQQTF GKAPKLLIYDAKT LAEGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWSLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-24	157	GIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYHYLT WYQQTF GKAPKLLIYNAKT LAEGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWSLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-22	158	GIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYHYLT WYQQTF GKAPKLLIYNAKT LAEGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWSLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-12	159	GIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYNYLT WYQQTF GKAPKLLIYNAKT LADGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWTLPY TFGQGTKLQIT
J348S2-44	160	GIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYNYLT WYQQTF GKAPKLLIYNAKT LADGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWTLPY TFGQGTKLQIT
J348S2-37	161	GIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYTYLT WYQQTF GKAPKLLIYNAKT LADGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWTLPY TFGQGTKLQIT
J348S2-74	162	GIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYQYLT WYQQTF GKAPKLLIYNAKT LADGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWTLPY TFGQGTKLQIT
J348S2-57	163	GIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYNYLT WYQQTF GKAPKLLIYNAKT LADGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWTLPY TFGQGTKLQIT
J348S2-16	164	GIQMTQSPSSISASVGDRTVITCRASGNIYDYLT WYQQTF GKAPKLLIYNAKT LADGVPSRFSGSSSGTDYFTFESSLQF EDIATYYCQHFWTLPY TFGQGTKLQIT

Kloon	SEQ ID NO:	Järjestus
		1234567890123456789012345678901234567890
J348S2-33	165	GIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYDYLTWYQQTF GKAPKLLIY NAKTLAD GVPSRFSGSSCGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWSLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-20	166	GIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYNYLTWYQQTF GKAPKLLIY NAKTLAD GVPSRFSGSSCGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWKLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-15	167	GIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYKYLTWYQQTF GKAPKLLIY DAKTLAD GVPSRFSGSSVSGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWRLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-48	168	GIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYKYLTWYQQTF GKAPKLLIY DAKTLAD GVPSRFSGSSSGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWRLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-32	169	GIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYHYLTWYQQTF GKAPKLLIY DAKNLAD GVPSRFSGSSCGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWSLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-49	170	GIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYHYLTWYQQTF GKAPKLLIY DAKTLAD GVPSRFSGSSSGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWSLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-78	171	GIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYQYLTWYQQTF GKAPKLLIY DAKTLAD GVPSRFSGSSSGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWKLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-96	172	GIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYHYLTWYQQTF GKAPKLLIY DAKTLAD GVPSRFSGSSSGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWKLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-1	173	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYGWLTWYQQTF GKAPKLLIY QAKTLM DGVPSRFSGSSSGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWNIP ATFQGTKLQIT
J348S2-25	174	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYTYLNWYQQTF GKAPKLLIY DAKTLAD GVPSRFSGSSSGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWRLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-34	175	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYTYLNWYQQTF GKAPKLLIY NAKELAE GVPSRFSGSSSGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWRLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-65	176	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYTYLNWYQQTF GKAPKLLIY NAKSLAD GVPSRFSGSSCGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWRIP YTFGQGTKLQIT
J348S2-90	177	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYTYLTWYQQTF GKAPKLLIY DAKTLAD GVPSRFSGSSSGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWKLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-56	178	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYNYLTWYQQTF GKAPKLLIY NAKNLAD GVPSRFSGSSVSGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWRLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-61	179	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIWHYLTWYQQTF GKAPKLLIY DAKTLAD GVPSRFSGSSSGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWRLP YTFGQGTKLQIT
J348S2-80	180	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASGNIYHYLTWYQQTF GKAPKLLIY NAKTLAS GVPSRFSGSSSGTDYFTFTESSLQF EDIATYYC QHFWKLP YTFGQGTKLQIT

Kloon	SEQ ID NO:	Järjestus
		1234567890123456789012345678901234567890
J348S2-94	181	DIQMTQSPSSSLASVGDGVVITCRASGNIYDYLTWYQQTF GKAPKLLIY NAKTLAD GVPSRFSGSGSGTDYIFTESSLQF EDIATYYC QHF WMLPYTFGGGTKLQIT
J348S2-14	182	GIQMTQSPSSSLASVGDGVVITCRASGNIYTYLTWYQQTF GKAPKLLIY DAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDYIFTESSLQF EDIATYYC QHF WKIPYTFGGGTKLQIT
J348S2-58	183	DIQMTQSPSSSLASVGDGVVITCRASGNIYHYLTWYQQTF GKAPKLLIY NAKTLAE GVPSRFSGSGSGADYIFTESSLQF EDIATYYC QHF WKIPYTFGGGTKLQIT
J348S2-95	184	DIQMTQSPSSSLASVGDGVVITCRASGNIYNYLTWYQQTF GKAPKLLIY NAKTLAE GVPSRFSGSDSGTDYIFTESSLQF EDIATYYC QHF WKLPLYTFGGGTKLQIT
J348S2-42	185	GIQMTQSPSSSLASVGDGVVITCRASGNIYNYLTWYQQTF GKAPKLLIY NAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDYIFTESSLQF EDIATYYC QHF WKLPLYTFGGGTKLQIT
J348S2-45	186	GIQMTQSPSSSLASVGDGVVITCRASGNIYNYLTWYQQTF GKAPKLLIY NAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDYIFTESSLQF EDIATYYC QHF WKLPLYTFGGGTKLQIT
J348S2-17	187	GIQMTQSPSSSLASVGDGVVITCRASGNIYNYLTWYQQTF GKAPKLLIY NAKTLAE GVPSRFSGSSGTDYIFTESSLQF EDIATYYC QHF WTLPLYTFGGGTKLQIT
J348S2-53	188	GIQMTQSPSSSLASVGDGVVITCRASGNIYGYLTWYQQTF GKAPKLLIY NAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDYIFTESSLQF EDIATYYC QHF WTLPLYTFGGGTKLQIT
J348S2-47	189	GIQMTQSPSSSLASVGDGVVITCRASGNIYDYLTWYQQTF GKAPKLLIY NAKTLAE GVPSRFSGSGSGTDYIFTESSLQF EDIATYYC QHF WTLPLYTFGGGTKLQIT

Eespool tabelites esitatud humaniseeritud E26 saadud afiinsusküpsete IL-1 -vastaste antikehade VH- ja VL-piirkondade individuaalseid CDR-järjestusi võib joondada tabelis 9 nimetatud konsensus-CDR-järjestuste saamiseks.

5 **Tabel 9. Afiiinsusküpsete VH- ja VL-järjestuste konsensusjärjestus**

CDR-piirkond	Järjestuse identifitseerija	Konsensusjärjestus
CDR-H1	SEQ ID NO: 190	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ S Y D M S K R
CDR-H2	SEQ ID NO: 191	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ X ₁₆ X ₁₇ Y I S S G G G T Y Y P D T V K G V H A S A

CDR-piirkond	Järjestuse identifitseerija	Konsensusjärjestus
CDR-H3	SEQ ID NO: 192	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ G G V T K G Y F D V Y C E L M Q Y
CDR-L1	SEQ ID NO: 193	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ X ₁₁ R A S G N I H N Y L T Y G W A W T N Q E H D K
CDR-L2	SEQ ID NO: 194	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ N A K T L A D Q N M E D I E S E A S
CDR-L3	SEQ ID NO: 195	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ Q H F W S I P Y T Q N L A I T N K R M

Tabelis 10 esitatud järjestused konverteeriti IgGks täiendava iseloomustuse saamiseks. Klooni E26.13 muteeriti raske ja kerge ahela varieeruvus J-piirkonnas, mida nimetatakse vastavalt E26.13 JM VH ning E26.13 JM VL, mitteidutee raamistikumutatsioonide eemaldamiseks. Individuaalsete CDRide aminohappejäägid on tähistatud paksus kirjas.

Tabel 10. Afinsusküsete E26 VH ja VL variantide aminohappejärjestused

SEQ ID NO:	Valgu piirkond	Järjestus
		123456789012345678901234567890
196	E26.1 VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFI KYDMSWVRQAPCKGLEFWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRETIISRDNSENKTLFLQMDSLRAED TQVYYCAR GGVYKGYFDE ECQQCTPVTVSS

SEQ ID NO:	Valgu piirkond		Järjestus
			123456789012345678901234567890
	E26.1 VH	CDR-H1	SEQ ID NO: 196 jäägid 31-35 KYDMS
	E26.1 VH	CDR-H2	SEQ ID NO: 196 jäägid 50-66 YISHGGAGTYYPDSVKG
	E26.1 VH	CDR-H3	SEQ ID NO: 196 jäägid 99-108 GGVYKGYFDE
197	E26.1 VL		DIQMIQSPSSLSASVGDRTITCRASGNIY GWLAWYQQTPGKAPKI I IYQAKTLMDGVPS RFSGSGSGTDYTFETTSSTIQPEDTATYYCQH FWNIPATFGQGTKLQTT
	E26.1 VL	CDR-L1	SEQ ID NO: 197 jäägid 24-34 RASGNIYGWLA
	E26.1 VL	CDR-L2	SEQ ID NO:1 97 jäägid 50-56 QAKTLMD
	E26.1 VL	CDR-L3	SEQ ID NO: 197 jäägid 89-97 QHFWNIPAT
198	E26.2 VH		EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFI F S KYDMSKVRQAPGKGLFWVA YISHGGAGTYYPDSVKG RFIIISRDNSKNTLFLQMDGLRPED TCVYFCAR GGVTKGYFDV WCOCITPVTYSS
	E26.2 VH	CDR-H1	SEQ ID NO: 198 jäägid 31-35 KYDMS
	E26.2 VH	CDR-H2	SEQ ID NO: 198 jäägid 50-66 YISHGGAGTYYPDSVKG
	E26.2 VH	CDR-H3	SEQ ID NO: 198 jäägid 99-108 GGVTKGYFDV
199	E26.2 VL		Sama, mis vanemantikehal DIQMIQSPSSLSASVGDRTITCRASGNIH NYLTWYQQTPGKAPKI I IYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFETTSSTIQPRETATYYCQH FWSIPYTFGQGTKLQTT

SEQ ID NO:	Valgu piirkond		Järjestus
			123456789012345678901234567890
	E26.2 VL	CDR-L1	SEQ ID NO: 199 jäägid 24-34 RASGNIHNYLT
	E26.2 VL	CDR-L2	SEQ ID NO: 199 jäägid 50-56 NAKTLAD
	E26.2 VL	CDR-L3	SEQ ID NO: 199 jäägid 89-97 QHFWSIPYT
200	E26.11 VH		EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFI FYRYSWVRQAPGKGLFWVA YISHGGAGTY PDSVKGRETTISRDNSENKTLFLQMDSLR PEDTAVYYFCAR GGVYKGYFDV WGQGT PVTVSS
	E26.11 VH	CDR-H1	SEQ ID NO: 200 jäägid 31-35 RYDMS
	E26.11 VH	CDR-H2	SEQ ID NO: 200 jäägid 50-66 YISHGGAGTYYPDSVKG
	E26.11 VH	CDR-H3	SEQ ID NO: 200 jäägid 99-108 GGVYKGYFDV
201	E26.11 VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNI HNYLTWYQQKPGKAPKLLI YNAKTLAD GVPS RFSGSGSGTDYFTLISLQPEELAIYFCQ H FWSIPYTFGGGTKLQTT
	E26.11 VL	CDR-L1	SEQ ID NO: 201 jäägid 24-34 RASGNIHNYLT
	E26.11 VL	CDR-L2	SEQ ID NO: 201 jäägid 50-56 NAKTLAD
	E26.11 VL	CDR-L3	SEQ ID NO: 201 jäägid 89-97 QHFWSIPYT
202	E26.12 VH		EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFI FYRYSWVRQAPGKGLFWVA YISHGGAGTY PDSVKGRETTISRDNSENKTLFLQMDSLR PEDTAVYYFCAR GGVTRKGYFDV WGQGT PVTVSS

SEQ ID NO:	Valgu piirkond		Järjestus
			123456789012345678901234567890
	E26.12 VH	CDR-H1	SEQ ID NO: 202 jäägid 31-35 RYDMS
	E26.12 VH	CDR-H2	SEQ ID NO: 202 jäägid 50-66 YISHGGAGTYYPDSVKG
	E26.12 VH	CDR-H3	SEQ ID NO: 197 jäägid 99-108 202 GGVTKGYFDV
203	E26.12 VL		Sama, mis vanemantikehal
			DIQMDQSPSSLSASVGDRTITCRASGNIH NYLTFWYQQTPGKAPKIIIVYNAKTLADGSPS RFGSGSGGTDYITFLISSLQPEELALYYQQH FWSIPYTFGQGIKLQII
	E26.12 VL	CDR-L1	SEQ ID NO: 203 jäägid 24-34 RASGNIHNYLT
	E26.12 VL	CDR-L2	SEQ ID NO: 203 jäägid 50-56 NAKTLAD
	E26.12 VL	CDR-L3	SEQ ID NO: 203 jäägid 89-97 QHFWSIPYT
204	E26.13 VH		EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFIIS RYDMSWVRQAPGKGLVWVAIYISHGGAGTYY PDSVKGRETIISRDNSEKNIQLFQMDSLRPED TCVYFCARGGVTKGYFDVWQQGTPVTVSS
	E26.13 VH	CDR-H1	SEQ ID NO: 204 jäägid 31-35 RYDMS
	E26.13 VH	CDR-H2	SEQ ID NO: 204 jäägid 50-66 YISHGGAGTYYPDSVKG
	E26.13 VH	CDR-H3	SEQ ID NO: 204 jäägid 99-108 GGVTKGYFDV
205			Sama, mis vanemantikehal

SEQ ID NO:	Valgu piirkond		Järjestus
			123456789012345678901234567890
	E26.13 VL		DIQMEQSPSSLSASVGDRTITCRASGNIH NYLTWYQQTPGKAPKIITYNAKTLADGVPS RFSSGGSDYTFITSSIQPRETATYYQGH FWSIPYTFGGGTKEIQT
	E26.13 VL	CDR- L1	SEQ ID NO: 205 jäägid 24- 34 RASGNIHNYLT
	E26.13 VL	CDR- L2	SEQ ID NO: 205 jäägid 50- 56 NAKTLAD
	E26.13 VL	CDR- L3	SEQ ID NO: 205 jäägid 89- 97 QHFWSIPYT
206	E26.13 JM VH		EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFIIS RYDMSWVRQAPGKGLFWVAYISHGGAGTY PDSVKGRETIISRDNSKNTLFLQMDSLRPE DQVYFCARGGVTKGYFDVRCQQCTTVTVSS
	E26.13 JM VH	CDR- H1	SEQ ID NO: 206 jäägid 31- 35 RYDMS
	E26.13 JM VH	CDR- H2	SEQ ID NO: 206 jäägid 50- 66 YISHGGAGTYYPDSVKG
	E26.13 JM VH	CDR- H3	SEQ ID NO: 206 jäägid 99- 108 GGVTKGYFDV
207	E26.13 JM VL		DIQMEQSPSSLSASVGDRTITCRASGNIH NYLTWYQQTPGKAPKIITYNAKTLADGVPS RFSSGGSDYTFITSSIQPEDTATYYQGH FWSIPYTFGGGTKEIFTR
	E26.13 JM VL	CDR- L1	SEQ ID NO: 207 jäägid 24- 34 RASGNIHNYLT
	E26.13 JM VL	CDR- L2	SEQ ID NO: 207 jäägid 50- 56 NAKTLAD
	E26.13 JM VL	CDR- L3	SEQ ID NO: 207 jäägid 89- 97 QHFWSIPYT

SEQ ID NO:	Valgu piirkond		Järjestus
			123456789012345678901234567890
208	E26.35 VH		EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFI RYDMSWVRQAPGKGLFWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRETIISRDNSEKNTLFLQMDSLRAED TAVYYCARGGVYKGYFDVWCQCTPVTVSS
	E26.35 VH	CDR- H1	SEQ ID NO: 208 jäägid 31- 35 RYDMS
	E26.35 VH	CDR- H2	SEQ ID NO: 208 jäägid 50- 66 YISHGGAGTYYPDSVKG
	E26.35 VH	CDR- H3	SEQ ID NO: 208 jäägid 99- 108 GGVYKGYFDV
209	E26.35 VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASGNIH NYLTWYQQTPGKAPKIIITYNAKTLADGVP RFSGGSGGIDYFTISSLQPEDIAIYYCQH FWSIPYTPGQGTFLQTT
	E26.35 VL	CDR- L1	SEQ ID NO: 209 jäägid 24- 34 RASGNIHNYLT
	E26.35 VL	CDR- L2	SEQ ID NO: 209 jäägid 50- 56 NAKTLAD
	E26.35 VL	CDR- L3	SEQ ID NO: 209 jäägid 89- 97 QHFWSIPYT
210	E26.37 VH		EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFI KYDMSWVRQAPGKGLFWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRETIISRDNSEKNTLFLQMDSLRPED TAVYYCARGGVYKGYFDVWCQCTPVTVSS
	E26.37 VH	CDR- H1	SEQ ID NO: 210 jäägid 31- 35 KYDMS
	E26.37 VH	CDR- H2	SEQ ID NO: 210 jäägid 50- 66 YISHGGAGTYYPDSVKG
	E26.37 VH	CDR- H3	SEQ ID NO: 210 jäägid 99- 108 GGVYKGYFDV

SEQ ID NO:	Valgu piirkond		Järjestus
			123456789012345678901234567890
211	E26.37 VL		DIQMTQSFSSLSAENVGERVETTCRASGNIY TYLTWYQQTFGKAPKLLIYNAKTLADGAPS RFSGGSGCTUYTFTISSLQPLELATIYYCQH FWTLPTYTFGQGIKLGEE
	E26.37 VL	CDR- L1	SEQ ID NO: 211 jäägid 24- 34 RASGNIYTYLT
	E26.37 VL	CDR- L2	SEQ ID NO: 211 jäägid 50- 56 NAKTLAD
	E26.37 VL	CDR- L3	SEQ ID NO: 211 jäägid 89- 97 QHFWTLPYT

Näide 2: IL-1 -vastaste antikehade funktsionaalne iseloomustus

Näide 2.1: IL-1 ensüüm-seotud immunosorbentanalüüsi protokoll

ELISA plaate (Nunc, MaxiSorp, Rochester, New York, USA) inkubeeriti üle öö

5 temperatuuril 4 °C inimesevastase Fc antikehaga, mis oli lahjendatud Pierce'i kattepuhvriga kontsentratsioonini 2 µg/ml (Jackson ImmunoResearch, West Grove, Pennsylvania, USA), et määrata, kas IL-1 -vastased mAbd seonduvad inimese IL-1 ga. Plaatide pesti viis korda pesupuhvriga (0,05% Tween 20 sisaldav PBS) ja blokeeriti 1 tund temperatuuril 25 °C; süvendi kohta kasutati 200 µl Superblocki blokeerimispuhvrit

10 (Thermo Scientific, nr 37515). Blokeerimispuhver eemaldati plaatide koputamise ja süvendisse lisati 2 µg/ml iga antikeha PBSis, mis sisaldas 10% Superblocki, 0,5% Tween 20, 100 µl/süvendi kohta ning inkubeeriti 1 tund temperatuuril 25 °C. Süvendeid pesti viis korda 1 × PBSTga ja 1 µg/ml biotinüleeritud antigeeni titreeriti 1 : 6 seerialahjendustesse (vahemikus µg kuni pg, PBSis, mis sisaldas 10% Superblocki,

15 0,05% Tween 20). Iga antigeeni lahjendus lisati seejärel plaatidele ja inkubeeriti 1 tund temperatuuril 25 °C. Süvendeid pesti viis korda 1 × PBSTga ja inkubeeriti 1 tund temperatuuril 25 °C polüHRP streptavidiiniga (KPL nr 474-3000, Gaithersburg, Maryland, USA). Süvendeid pesti viis korda 1 × PBSTga ja süvendi kohta lisati 100 µl

ULTRA-TMB ELISAt (Pierce, Rockford, Illinois, USA). Pärast värvi ilmutamist peatati reaktsioon 1N HClga ja mõõdeti neelduvust lainepikkusel 450 nm. Tulemused esitatakse tabelis 11 ja numbriline väärtus tähistab IL-1 -vastaste antikehade seondumist inimese IL-1 ga.

5 **Tabel 11. Antikehade seondumine inimese IL-1 ga ELISA abil**

MAb	EC50 hIL-1 ELISAs (pM)
E26.1	12,9
E26.2	567
E26.11	14
E26.12	306
E26.13	7,2
E26.13 JM	7,4
E26.35	10,4
E26.37	17,7

Näide 2.2: IL-1 antikehade neutraliseeriv tõhusus

Leiutisekohaste inimese IL-1 -vastaste antikehade funktsionaalse aktiivsuse uurimiseks kasutati antikehi MRC-5 analüüsis, mille abil mõõdetakse antikeha IL-1

10 aktiivsuse inhibeerimise tõhusust. MRC-5 rakuliin on inimese kopsufibroblastide rakuliin, mis toodab inimese IL-1 le vastusena IL-8 annusest sõltuval viisil. See rakuliin toodab IL-8 ka vastusena reesusmakaagi IL-1 le (cyno IL-1). MRC-5 rakud saadi algselt ATCCst ja kultiveeriti 10% FBSi sisaldavas täielikus MEMis ning kasvatati temperatuuril 37 °C 5% CO₂-ga inkubaatoris. Antikeha IL-1 -vastase

15 neutraliseeriva tõhususe määramiseks lisati antikehad (50 µl) 96-süvendilisele plaadile (lõppkontsentratsioonivahemikus 1E-7 kuni 1E-15 M) ning eelinkubeeriti 50 µl inimese või reesusmakaagi IL-1 ga (50 pg/ml lõppkontsentratsioon) 1 tund temperatuuril 37 °C, 5% CO₂ juuresolekul. Siis lisati antigeen-antikeha kompleksid (100 µl) MRC-5 rakkudele (plaaditud 24 tundi varem 100 µl rakku/süvend kontsentratsioonil 1E5/ml).

20 Analüüsiplaate inkubeeriti üle öö temperatuuril 37 °C 5% CO₂ juuresolekul. Antikeha tõhusus määrati selle võime põhjal inhibeerida IL-8 tootmist. Inimese IL-8 tootmist

mõõdeti kemoluminestsents-põhise analüüsiga. Tabelis 12 võetakse kokku antikeha tõhusused inimese ja reesusmakaagi IL-1 suhtes.

Tabel 12. IL-1 antikehade neutraliseeriv tõhusus

IL-1 -vastane mAb	Tõhusus	
	hIL-1 (pM)	Reesusmakaagi IL-1 (pM)
E26.1	9,7	M
E26.13	15,7	8,4
E26.35	7,2	3,0
E26.37	2,2	M
M: Määramata.		

5 Näide 2.3: IL-1 -vastaste antikehade afiinsuse mõõtmine pinnaplasmonresonantsi abil

BIAcore analüüsiga (Biacore, Inc, Piscataway, New Jersey, USA) saab määrata seondumise ja eraldumise kiiruskonstantide kineetika mõõtmisega antikehade afiinsust. Antikehade seondumist rekombinantse puhastatud inimese IL-1 ja reesusmakaagi IL-1 ga määrati pinnaplasmonresonantsi-põhiste mõõtmistega BIAcore® 3000 seadme abil (Biacore® AB, Uppsala, Rootsi), kasutati voolavat HBS-EPd (10 mM HEPES [pH 7,4], 150 mM NaCl, 3 mM EDTA ja 0,005% pindaktiivne aine P20) temperatuuril 25 ° C. Kõik kemikaalid soetati firmalt Biacore® AB (Uppsala, Rootsi) või vastasel juhul siin kirjeldatud teiselt tarnijalt. 10 mM naatriumatsetaadis (pH 4,5) lahjendatud umbes 5000 RU kitse hiirevastase IgG (Fc) fragmendi spetsiifilist polükloonset antikeha (Pierce Biotechnology Inc, Rockford, Illinois, USA) immobiliseeriti otse CM5 teadustööks kasutamiseks sobivale biosensori pinnale standardse amiinide sidumise komplekti abil tootja juhiste ja kontsentratsioonil 25 µg/ml tehtavate protseduuride kohaselt. Reageerimata jäägid biosensori pinnal blokeeriti etanoolamiiniga. Voolutuskambrites 2 ja 4 olevat modifitseeritud karboksümetüüldekstraanpinda kasutati reaktsioonipinnana. Voolutuskambrites 1 ja 3 olevat modifitseerimata karboksümetüüldekstraani ilma kitse hiirevastase IgGta kasutati võrdluspinnana. Kineetika analüüsimiseks kohaldati 1 : 1 Langmuiri seondumismudelil tuletatud

kiirusvõrrandid samaaegselt seondumise ja dissotsiatsioonietappidele kõigi kaheksa süste (globaalset kohaldusanalüüsi abil) puhul Biaevaluation 4.0.1 tarkvara abil. Puhastatud antikehad lahjendati HEPES-puhverdatud füsioloogilises lahuses püüdmiseks üle kitse inimesevastase IgG spetsiifilise reaktsioonipinna. Ligandina

5 püütavad antikehad (25 µg/ml) süstiti üle reaktsioonimaatriksi voolukiirusel 5 µl/minutis. Seondumise ja dissotsiatsiooni kiiruskonstandid, k_{on} (ühik $M^{-1}s^{-1}$) ning k_{off} (ühik s^{-1}) määrati pideval voolukiirusel 25 µl/min. Kiiruskonstandid saadi kineetilise seondumise mõõtmisega kümnel erineval antigeeni kontsentratsioonil vahemikus 10-200 nM. Antikehade ja sihtmärkantigeeni vahelise reaktsiooni dissotsiatsiooni

10 tasakaalukonstant (ühik M) arvutati seejärel kineetilistest kiiruskonstantidest järgmise valemi abil: $K_D = k_{off} / k_{on}$. Seondumist registreeritakse aja funktsioonina ja kineetilised kiiruskonstandid arvutatakse. Selles analüüsis võib mõõta seondumiskiiruseid kuni $10^6 M^{-1}s^{-1}$ ja dissotsieerumiskiiruseid kuni $10^{-6} s^{-1}$. Tabelis 13 esitatakse inimese IL-1 - vastaste antikehade afiinsuse mõõtmise tulemused.

15 **Tabel 13. Antikehade afiinsus inimese ja reesusmakaagi IL-1 suhtes BIAcore abil**

	Inimese IL-1	Reesusmakaagi IL-1
E26.2 (M)	$5,28 \times 10^{-11}$	M
Kon (1/Ms)	$8,95 \times 10^5$	M
Koff (1/s)	$4,72 \times 10^{-5}$	M
E26.12 (M)	$7,86 \times 10^{-11}$	M
Kon (1/Ms)	$9,33 \times 10^5$	M
Koff (1/s)	$7,37 \times 10^{-5}$	M
E26.13 (M)	$4,45 \times 10^{-11}$	$1,46 \times 10^{-11}$
Kon (1/Ms)	$9,5 \times 10^5$	$1,23 \times 10^6$
Koff (1/s)	$4,23 \times 10^{-5}$	$1,79 \times 10^{-5}$
E26.35 (M)	$2,39 \times 10^{-11}$	$1,4 \times 10^{-11}$
Kon (1/Ms)	$1,02 \times 10^6$	$9,21 \times 10^5$
Koff (1/s)	$2,50 \times 10^{-5}$	$1,29 \times 10^{-5}$
M: Määramata.		

Näide 3: IL-1 / DVD-IgTM molekulide valmistamine

Näide 3.1: IL-1 / DVD-Ig DNA konstruktide konstrueerimine

IL-1 -vastase antikeha („X3“; vaadake PCT publikatsioon nr WO 95/14780) varieeruv domeen kombineeriti mitmete IL-1 -vastaste antikehade varieeruvate domeenidega DVD-Ig vormiks (Wu *et al.*, *Nature Biotechnol.*, 25: 1290-1297 (2007); PCT publikatsioon nr WO 2007/024715 A2) ülekattuva PCR amplifikatsiooniga vahepealsete DNA linkerjärjestustega. X3 muteeriti raske ja kerge ahela varieeruv J-piirkonnas, mida nimetatakse vastavalt X3 JM VH ning X3 JM VL, mitteidutete raamistikumutatsioonide eemaldamiseks. Amplifitseeritud PCRi saadused kloonitakse järgnevalt HEK293 rakkudes lühiajaliseks ekspressiooniks sobivasse ekspressioonivektoritesse ning avatud lugemisraami piirkonnad kontrolliti sekveneerimise abil enne DVD-Ig ekspresseerimist üle.

Näide 3.2: IL-1 / ga seonduvate DVD-Ig valkude ekspressioon ja tootmine

Pärast DNA järjestuse kontrollimist paljundati kõiki DVD-Ig DNA konstrukte *E. coli*'s ja DNAd puhastati Qiagen Hispeed Maxi Prep (katalooginumber 12662, QIAGEN) abil. DVD-Ig DNA transfekteeriti log-faasis 293E rakkudesse ($0,5 \times 10^6/\text{ml}$, elumus >95%), segades suhtega 2 : 1 PEI ja DNA 0,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ raske ahela DNAGA ning 0,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ kerge ahela DNA. DNA : PEI kompleks moodustus toatemperatuuril TC katte all viieteistkümneminutilise jooksul enne 293E rakkudele lisamist. Kakskümmend neli tundi hiljem lisati 293E rakkudele 0,5% TN1. Viie päeva jooksul koguti supernatant kokku inimese IgG1 tiitri mõõtmiseks. Rakkude supernatant koguti seitsmendal päeval ja filtreeriti läbi 0,2 μM PES filtri. Supernatant puhastati proteiin A sefaroosi afiinsuskromatograafiaga tootja juhiste kohaselt. Puhastatud DVD-Igd elueeriti kolonnist välja 0,1 M glütsiiniga (pH 2,99) ja dialüüsiti kohe 15 mM histidiinipuhvrise (pH 6,0). Seonduvad valgud kvantifitseeriti A280 ja analüüsiti massispektromeetria ning SEC abil.

Näide 3.3: IL-1 / DVD-Ig konstruktide järjestused

Määrati DVD-Ig valkude inimese IL-1 ja inimese IL-1 ga seonduvate raskete ning kergete ahelate aminohappejärjestused. IL-1 / ga seonduvate DVD-Ig valkude raske

ahela varieeruvate (VH), kerge ahela varieeruvate (VL), kerge ahela konstantsete (CL) ja raske ahela konstantsete (CL) piirkondade aminohappejärjestused esitatakse allpool tabelis 14. Tabelis 14 on E26.13 ja E26.35 VL-piirkondade aminohappejärjestused tähistatud vastavalt kui SEQ ID NO: 238 ning SEQ ID NO: 239, mitte SEQ ID NO: 205 ja SEQ ID NO: 209, nagu eelnevalt tabelis 10 märgitud, et arvestada C-terminaalse otsa arginiini jäägi (R) kaasamist. See C-terminaalse otsa arginiini jääk on antikehade konstrueerimise valdkonna asjatundjatele mõistetavalt IgG molekuli VL ja CL kapa-piirkondade ühenduskohas olev aminohappejääk ning kaasatakse mõnikord CL-piirkonda või nagu allpool tabelis 14, VL-piirkonda.

10 **Tabel 14. IL-1 / ga seonduvate DVD-Ig valkude varieeruvate ja konstantsete piirkondade järjestused**

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
E26.13-SS-X3 DVD-Ig RASKE VARIEERUV	SEQ ID NO: 212	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFI FSR YDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDN SKNILE LQMDSLRPEDTGVYFCARGG VTKGYPDVMGQGTTPVIVSSA STKGFQVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCTASGFI FSR MFGVH WVRQAPGKGLEWVA AVSYDG SNKYA AESVKGRFTISRDN S KNILELQMDSLRLEDTAVYY CARGRPKVVIPAPLAHWGQG TLVTFSS
E26.13 VH	SEQ ID NO: 204	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFI FSR YDMSWVRQA PGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDN SKNILE LQMDSLRPEDTGVYFCARGG VTKGYPDVMGQGTTPVIVSS
LINKER	SEQ ID NO: 33	ASTKGP
X3 VH	SEQ ID NO: 213	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFI FSR MFGVHWVRQA PGKGLEWVA AVSYDGSNKYY AESVKGRFTISRDN SKNILE LQMDSLRLEDTAVYYCARGR PKVVIPAPLAHWGQGTTLVTF SS

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
CH	SEQ ID NO: 214	ASTKGPSVFFLAPSSKSTSG GTAALGCTVKDYFFRFVTVS WASGALITSGVHTFFAVLQSS GLYSLSVVTVFSSSLGTQT YICNVNHEKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHICFFCPAPEAAGG PSVFLTFPKPKDTLMISRTF HVTTCVVDVSHFDPRVKFNW YVDGVEVHNAKTRFREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK FYKCKVSNKALPAPIFKTTLS KAEKQPREEQVYTLPEEREE MTKNQVSLTCLVKGFPYPSDI AVFVWESNQQPFENNYKTTTPV LDSGGSFFLYSKLTVDKSRW QQCNVFSQSVKHEALHNNHYT QKSLSLSPGK
E26.13-SS-X3 DVD-Ig KERGE VARIEERUV	SEQ ID NO: 215	DIQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASGNIENYLTWYQQT GRAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFITISSLQP EDVATYYCQFFWSTPYTFGC
		GTKLQITRIVAAPDIDGMQSS PSSVSSASVGRVTITCRASQ GISSWLAWYQQKPKAPKLL IYEASNLETGVPSRFSGSGS SSDFTLTITSSIQPEDFATYY CQQQLSSFLTSTGGGKVEHK R
E26.13 VL	SEQ ID NO: 238	DLQMTQSPSSLSASVGRVT ITCRASGNTHNYLTWYQQT GRAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFITISSLQP EDVATYYCQFFWSTPYTFGC GTKLQITR
LINKER	SEQ ID NO: 35	TVAAP
X3 VL	SEQ ID NO: 216	DLQMTQSPSSVSSASVGRVT ITCRASQGITSSWLAWYQQK GRAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTITSSLQP EDFATYYCQQLSSFLLSFGG GTKVEHRR
CL	SEQ ID NO: 5	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNAQSGLNSQFSVTEQDS KDSYSTLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRFEC

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
E26.13-LL-X3 DVD-Ig RASKE VARIEERUV	SEQ ID NO: 217	EVQIVVSSGGGVVQPGRSRLR SCSASGFTFSRYDMSWVRQA PQKGLWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDNKNTLF LQMDSLRPEDIGVYFCARGG VTKGYFDVWCQGTPTVTVSSA STKGPSVFPLAPQVQLVPSG GGVVQPGRSRLRSCFASGFT FSMPGVHWVRQAPGKGLTWV AAVSYDGSNKYYAHSVKGRF TISRDNKNTLFLQMDSLRL EDTAVYYCARGRPKVVTPAP LAHWQGGTLVTFSS
E26.13 VH	SEQ ID NO: 204	EVQIVVSSGGGVVQPGRSRLR SCSASGFTFSRYDMSWVRQA PQKGLWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDNKNTLF LQMDSLRPEDIGVYFCARGG VTKGYFDVWCQGTPTVTVSS
LINKER	SEQ ID NO: 34	ASTKGPSVFPLAP
X3 VH	SEQ ID NO: 213	QVQIVVSSGGGVVQPGRSRLR SCFASGFTFSMPGVHWVRQA PQKGLWVAVSYDGSNKYY AHSVKGRFTISRDNKNTLF
		LQMDSLR EDTAVYYCARGR PKVVTPAPLAHWQGGTLVTF SS
CH	SEQ ID NO: 214	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVRDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSVVTVPSSTLGTQT YICNVNEKPSNTKVDKVEF KSCDKTHTCPPEAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVFNAAKTRPREEQYK STYRVVSVTVMEQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIIS KAKGQPREPQVYTIPLPSKAE MTKNQVSLTCLVAGFYPSDI AVIEWEGNGQPENNVKTPPV LQSDGSEFELYSKLTVDKSRW QQGNVTFSCSVMHEATFNFYU OKSIISLSPGK

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
E26.13-LL-X3 DVD-Ig KERGE VARIEERUV	SEQ ID NO: 218	DIQMTQSPFSSLSASVGRVT ITCRASCNTHNYLTWYQQIP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFITISSLQP EDIALYQCQIFWSDPYTFGQ GTKIQLTRTVAAPSVFIFPP DIQMTQSPFSSVSASVGRVT ITCRASQCISSWLAWYQQK GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISLQ EDTATYCCQTSSPELLSFG GTAVERHR
E26.13 VL	SEQ ID NO: 238	DIQMTQSPFSSLSASVGRVT ITCRASGNIIHNYLTWYQQIP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFITISLQ EDIALYCCQEFWSTPYTFGQ GTKIQLTR
LINKER	SEQ ID NO: 36	TVAAPSVFIFPP
X3 VL	SEQ ID NO: 216	DIQMTQSPFSSVSASVGRVT ITCRASQCISSWLAWYQQK GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISLQ EDIALYCCQTSSPELLSFG GTAVERHR
CL	SEQ ID NO: 5	TVAAPSVFIFPPQDEQLKSG TASVVDLIANFYREAKVQW KVDNALOSGNSQESVTEQDS KIDSTYSISSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKS
		FNRRGC
X3-SS-E26.13 DVD-Ig RASKE VARIEERUV	SEQ ID NO: 219	QVQLVHSGGGVQPGRLRL SCTASGFTFSMFQVHWVRQA PGKGLFWVAAVGYDGSNKYY AASVKQRFTISRDNKNIIF LQMDSLRLEDTAVYYCARGK PKVVTAPLAHWGQGILLVTF SSASTKGFVQLVHSGGGV QVQLVHSGGGVQPGRLRL SCASGFTFSMFQVHWVRQA DMSWVRQAPCKGLEWVAYIS EUNACTYYPDSVKGRTISR DNSKNTLFLQMDSTRPFDTG VYFCARGGVTRGYFDVWSQG TPVTVSS

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
X3 VH	SEQ ID NO: 213	QVQLVESGCGGVVQPRST RL SQTASGFTFSMFCVHWVRQA PGKCLEWVAAVSYDGSNKYY AESVKGRFTISRDNKNTLF LQYDSLRLEDTAVYYCARGR PKVVTAPLAHWGQSTLVTF SS
LINKER	SEQ ID NO: 33	ASTKGP
E26.13 VH	SEQ ID NO: 204	HWQLVKSQGGVVQPSLRRL SCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGKLEWVAAYISDGGAGTY PDSVKGRFTISRDNKNTLF LQYDSLRLEDVAVYYCARGG VTKGYFVWGGQTPVTVSS
CH	SEQ ID NO: 214	ASTKGPSVPIAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSCVETFPAVLQSS GLYSLSVWLVPSGSLGTEQT YICNVNHRKPSNTKVKVHP KSCDKTHICPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDILMIKRTF EVLQVWVDVSHEDPEVKFNW YVDGWEVFNARTKPREEQYN STYRVVSVLTVLIQDWINGY EYKCKVSNKALPAPIFKTTS KAKGQPRFQVYTLPPSREE MTKNQVSLDCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPFFNYKTPPV LDSGDSFEFLYSKLTVDKSRW QQGNVTSQSVMHAELENHYT QKSI SLSPEK
X3-SS-E26.13 DVD-Ig KERGE VARIEERUV	SEQ ID NO: 220	DIQMTQSPSSVSASVGDRT ITCRASQGISWLAWYQQK GKAPKLLIYEASNLELGVP RFSGSGSGSDFTLTISSLQ EDFATYYCQQTSSFLLESG
		GTKVRFKRTVAAPDIQMTQ PSLSASVGDRTITCRASG NIHNYLTWYQQTPGKAPKLL IYNAKTLADGVPSRFSGSGS GTDYTFCTISLQPEDATYY CQHFWSLPYIFGQETKLTIT R
X3 VL	SEQ ID NO: 216	DIQMTQSPSSVSASVGDRT ITCRASQGISWLAWYQQK GKAPKLLIYEASNLETGVP RFSGSGSGSDFTLTISSLQ EDFATYYCQQTSSFLLESGG GTKVRFKRT
LINKER	SEQ ID NO: 35	TVAAP

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
E26.13 VL	SEQ ID NO: 238	DIQMTQSPFSSLSASVGRVT ITCRASGNIHNYLTWYQQTF GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGFDYTFHISLQF EDIATYYCQEFWSPYTFGG G KIQITR
CL	SEQ ID NO: 5	TVAAPSVTIFPPSDEQLKSG TASVYQLLNRFYFREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSYSTISLSTLTLSKADYFK HKVYACRVTTHQGTSSPVTKS FNRGEC
X3-LL-E26.13 DVD-Ig RASKE VARIEERUV	SEQ ID NO: 221	QVQLVESGGGVVQPGRSRLR SCTASGRTFSMFGVFWVRQA PGRGLEWVAAVSYDGSNKYY AESVKGRETTISRDNSKNILF LQMDSLRLEDTAVYYCARGR PKVVTAPLAHWQQGTLVTF SGASTKGFSEVFLAPEVQLV ESGGGVVQPGRSRLRSCSAS GFTFSRYDMSWVRQA EHWVAYISHGGAGTYYPDSVK GRFTISRDNSKNILFLQMD LRPDTGVYFCARGGVTKGY FDVWGQGTPEVTVSS
X3 VH	SEQ ID NO: 213	QVQLVESGGGVVQPGRSRLR SCTASGRTFSMFGVFWVRQA PGRGLEWVAAVSYDGSNKYY AESVKGRETTISRDNSKNILF LQMDSLRLEDTAVYYCARGR PKVVTAPLAHWQQGTLVTF SS
LINKER	SEQ ID NO: 34	ASTKGPSVFPLAP
E26.13 VH	SEQ ID NO: 204	EVQLVESGGGVVQPGRSRLR SCSASGFTFSRYDMSWVRQA PGRGLEWVAYISHGGAGTYYP DSVKGRFTISRDNSKNILF LQMDSLRLEDTAVYYFCARGG VTAGYFDVWGQGTPEVTVSS

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
CH	SEQ ID NO: 214	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVRDYFPEPVTVS WNSGALTSQVHTFFPAVLQSS GLYSLSSVTVVPSSTLGTQT YICNVNHRKPSNTKVDKAVEF KSCDKTHTCFPCFAPLAAGG PSVFLFPPKPKDTLMLSRTP EVTQVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVINAKTKPREEQYK STYRVVSV TVHEQDWLNGK EYKCKVSNKALPADIEKTLIS KAKGQPREPQVYTI LPPSKEG MCKNQVSLTCLVAGFYFSDI AVLWESNGQPENNYKTTTPPV LDSVDSSEFLYSKLTVDKSRW QQGNVTFSCSVMHEATFNFFYT QKSI SLSFGK
X3-LL-E26.13 DVD-Ig KERGE VARIEERUV	SEQ ID NO: 222	DIQMTQSPSSVSASVGDRTV ITCRASQCISSWLAWYQQKPK GKAPKLLLYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISLQP EDFATYYCQQTSSPELLSFGG GTKVEHKRTVAAPSVEIFPP DIQMTQSPSSVSASVGDRTV ITCRASGNLHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGSDYTFITISLQP EDIATYYCQHEFNSITPYTFGQ GTKLQITR
X3 VL	SEQ ID NO: 216	DIQMTQSPSSVSASVGDRTV ITCRASQCISSWLAWYQQKPK GKAPKLLLYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLTISLQP EDFATYYCQQTSSPELLSFGG GTKVEHHR
LINKER	SEQ ID NO: 36	TVAAPSVEIFPP
E26.13 VL	SEQ ID NO: 238	DIQMTQSPSSVSASVGDRTV ITCRASGNLHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGSDYTFITISLQP EDIATYYCQHEFNSITPYTFGQ GTKLQITR
CL	SEQ ID NO: 5	TVAAPSVEIFPPSDVQTLKSG TASVVCILNNFYPREAKVQW KVDNAIQSGNSQESVTEQDS KDSITYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACRVT HQGLSSPVTKS
		FNRGEC

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
E26.35-SS-X3 JM DVD-Ig RASKE VARIEERUV	SEQ ID NO: 226	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFTFSRYDMSWVRQA FGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLF QMDSLRAHDTAVYYCARGG VYKGYFDVWGQGTPVIVSSA <u>STKGPQVQLVESGGGVVQFG</u> RSLRLSCLASGFTFSMFCVH WVRQAPGKGLEWVAAVSYDG SNKYAESVKGRFTISRDN S KNLFLQMDSLRAHDTAVYY CARGRPKVVIPAPLAHWGQG TLVTVSS
E26.35 VH	SEQ ID NO: 208	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFTFSRYDMSWVRQA FGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLF LQMDSLRAHDTAVYYCARGG VYKGYFDVWGQGTPVIVSS
LINKER	SEQ ID NO: 33	ASTKGP
X3 JM VH	SEQ ID NO: 227	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFTFSMFCVHWVRQA PGRGLEWVAAVSYDGSNKYY AESVKGRFTISRDN SKNTLF LQMDSLRLEDTAVYYCARGR PKVVIPAPLAHWGQGTLVTV SS
CH	SEQ ID NO: 214	ASTKGPSVTPPLAPSSKSTGG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGAIISGSHFTTFAVIQSS GLYSLSVTVFSSSLGTQT YTCNVDNRPSNTRKVDKKEP KSCDKTHTCPPCPAPFAAGC FQVFLFPKPKDTLMISRTPE EVTCVVVDVSHEDPEVKERW YVDGWEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK FYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRPS MTRNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNQCQDENNYKATTPV LDSGDGSEFFLYSKLTIVLASKR QQGNVFSCSVMHEALMINHYT QKSLISLSPGK
E26.35-SS-X3 DVD-Ig KERGE	SEQ ID NO: 228	DIQMTQSPSSLSASVGDRVV ITCRASGNTFNHYLTWYQQTF

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
VARIEERUV		GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSCSCLDYFTTISLQF EDIATYYCQIFWSPFYTFGQ GKFLQITRIVAAPDIOMTOS PSSVVSASVGDVRTITCRASQ GTSSWAWYQCKPKAPKIL IYEASNLECGVPSRFSGSGS GSDFTTSSSQPDEFATYY CQQTSSPLLSFGGGTKVLIK R
E26.35 VL	SEQ ID NO: 239	DIQMTQSPSSLSASVGDVRT ITCRASGNINNYLTWYQQTF GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSSSGTDYFTTISLQF EDIATYYCQIFWSPFYTFGQ GKFLQITR
LINKER	SEQ ID NO: 35	TVAAP
X3 JM VL	SEQ ID NO: 229	DIQMTQSPSSVVSASVGDVRT ITCRASQGISSWLAWYQCKP GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSSSGSDFTLTTISLQF EDFATYYCQQTSSPLLSFGG GKVKETKR
CL	SEQ ID NO: 5	TVAAPSVTIFPPSSDEQLKSG TASVVCLLNFFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSSTYSLSSTLTLSKADYFK HKVYACFVTHQGTSSPVTKS FNRGEC
E26.13-JM-SS-X3 DVD-Ig RASKE VARIEERUV	SEQ ID NO: 230	EVQLVESGGGVVQPGFGRSLRL SCSASGFTFSRYDMSWVRQA FGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRTTISRDNKNTL LQMDSLRPEDTCVYFCARGG VTIKGYFDVWCQGTTIVIVSS STKGPQVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCIASGFTFSMFGVH WVRQAPGKGLEWVAAVSYDG SNKYAESVKGRTISRDN KNILFLQMDSLRLEDTAVYY CARGRPKVVTPAPLAHWQQG TIVTSS
E26.13 JM VH	SEQ ID NO: 206	EVQLVESGGGVVQPGFGRSLRL SCSASGFTFSRYDMSWVRQA FGKGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRTTISRDNKNTL LQMDSLRPEDTCVYFCARGG VTIKGYFDVWCQGTTIVIVSS
LINKER	SEQ ID NO: 33	ASTKGP
X3 VH	SEQ ID NO: 213	QVQLVESGGGVVQPGFGRSLRL

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
		SCVASCFTFSGMEGVIMVVRQA PGRGLEWVAVSYDGSNRY AFSVKGRFTISRDNKNI LFTQMDSTRLEDTAVYYCARGR PXVVIAPAPLAHWGQGITLVIT SS
CH	SEQ ID NO: 214	ASFKCPSEVFLAPSSSKSTEG GIAALGCLVKDYFPPFVTVS WNSGALTSGVETFPAYLQSS GLYSLSVSVTEVPSSESLGTQT YICNVNEKPSNTKVKKVVHP KSCDKTHICPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDCLMISRTP EVIQVVVDVSHEDPEVVKFNW YVDGWEVFNARTKPREEQYK STYRVVQVLTVLIIQDMINGY EYRCKVSNKALPAPITFKTTS KAKGQPRFPQVYTLPPSRRE MTKNQVSLDCLVKCFYPSDI AVRWESNGQPENNYKTLTPV LDSDGSEFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSQSVMHAAWLNHYT QKSI SLSPEGK
E26.13-JM-SS-X3 KERGE VARIEERUV	DVD-Ig	SEQ ID NO: 231
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASGNTHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFITISLQP EDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPDIQMTQS PSSVVSASVGDRVTITCRASQ GISSWLAWYQQKPKAPKLL IYEASNLETGVPSRFSGSGS SDFITLTISSIQPFDPATYY CQQTSSEFLLSFGGCTKVEHK R
E26.13 JM VL		SEQ ID NO: 207
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASGNTHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFITISLQP EDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLEIKR
LINKER		SEQ ID NO: 35
X3 VL		SEQ ID NO: 216
		DIQMTQSPSSVVSASVGDRVT ITCRASQGLSSWLAWYQQKPK GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFITLTISSLQP EDFATYYCQQTSSEFLLSFGG GTKVEHKR
CL		SEQ ID NO: 5
		TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVYCHLNNFYPRFKAVQW

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
		KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSITYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEFVTHQGTSSPVTKS FNRGEC
E26.35-SS-X3 DVD-Ig RASKE VARIEERUV	SEQ ID NO: 232	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFI F SRYDMSWVRQA FGRGLEWVAYISHGGAGTYY POSVKGRTTISRDN S KN T 7 LQMDSLRAEDTAVYYCARGG VYKGYFDVWCQGTPTVSSA STKGQQVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCIASGFTFSMFGVH WVRQADGKGLEWVAAVSYDG SNKYA E SVKGRFTISRDN S KNILFLQMDSLRLEDTAVYY CARGRPKVVIPAPLAHWQQG TLVTFSS
E26.35 VH	SEQ ID NO: 208	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFI F SRYDMSWVRQA FGRGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVKGRTTISRDN S KNILF LQMDSLRAEDTAVYYCARGG VYKGYFDVWCQGTPTVSS
LINKER	SEQ ID NO: 33	ASTKGP
X3 VH	SEQ ID NO: 213	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFI F SMFGVILWVRQA FGRGLEWVAAVSYDGSNKYY AESVKGRTTISRDN S KNILF LQMDSLRLEDTAVYYCARGR PKVVIPAPLAHWQQGTLVTF SS
CH	SEQ ID NO: 214	ASTKGPSVTFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVVFS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPPSSSLGTQT YICNVNKRPSNTKVDKRVK KSCDKTHICFPAPAEAAAGG PSVTLTTPPKRDTLMISRTP FVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIIS KAKGQPRFPQVYTIPPSRFE ETK N QVSLICLVKGFYPSDI AVEWESNQQPFN N YK T TPPV LDS D GSFFLYSKLTVDKSRW QQCNVFSQSVNH E ALHNHYT QKSI S ISPGK
E26.35-SS-X3 JM DVD-Ig RASKE VARIEERUV	SEQ ID NO: 233	DTQMTQSPSS T SASVGRV T ITCRASGNTHNYLTWYQQTF

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
VARIEERUV		CKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFGSGCSGTDYTFITISLQF EDIATYYCQHEWSIPYIFCQ GTKLQIIRTVAAPDIQMTQS PSSVSASVGDRTITCRASQ GISWLAWYQQKPKAPKLL TYRASNITICVPSRFSGSGS GSDFTITISLQPEDFALYY CQQTSSFLLSFGGGTKVEHK R
E26.35 VL	SEQ ID NO: 239	DIQMTQSPSSLSASVGDRTI ITCRASGNINNYLTWYQQTF GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFGSGCSGTDYTFITISLQF EDIATYYCQHEWSIPYIFCQ GTKLQITR
LINKER	SEQ ID NO: 35	TVAAP
X3 VL	SEQ ID NO: 216	DIQMTQSPSSVSASVGDRTI ITCRASQGTSSWLAWYQQK GKAPKLLTYRASNLETICVPS RFGSGCSGSDFTITISLQF EDFATYYCQQLSSFLLSFGG GTKVHHKR
CL	SEQ ID NO: 5	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVCLLNNFYDREAKVQW KVDNALQSSNGDQESVTEQDS KDSITYLSLSSTLTLSKADYER EKVYACDWTTHQGLSPVTKS FNRGEC
E26.13-SS-X3 DVD-Ig RASKE VARIEERUV	SEQ ID NO: 234	EVQLVESGGGVVQPGKSLRL SCSASCFITPSRYDMSWVRQA FGKGLEWVAYISEGGAGTIYY PDSVKGRTISRDNKNTIF LQMDSLRPEDIGVYFCARGG VTEGYPDVMGQGTPTVTVSSA STKGPQVQLVESGGGVVQFG RSLRTCTASGFTFSMFGVII WVRQAPGKGLEWVAAVSYDG SNKYARASVKGRFTISRDNK KNILFLQMDSLRLEDTAVYY CARGRPXVVTAPDLAHWGCG TLVTVSS
E26.13 VH	SEQ ID NO: 204	EVQLVESGGGVVQPGKSLRL SCSASGFITPSRYDMSWVRQA FGKGLEWVAYTSHGGAGTIYY PDSVKGRTISRDNKNTIF LQMDSLRPEDIGVYFCARGG VTEGYPDVMGQGTPTVTVSS
LINKER	SEQ ID NO: 33	ASTKGP

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
X3 JM VH	SEQ ID NO: 227	QVQLV ¹ ASGGGVVQ ² PGRSLRL
		SC ³ IASGTFESMFGVHWVRQA PGRGLEWVAAVSYDGSNKYY AESWKGRFTISRDNSKNI ⁴ L TQMDSIRLEDTAVYYCARGR PKVVT ⁵ PAPLAHWGQGITLVTV SS
CH	SEQ ID NO: 214	AS ¹ PKC ² PSVFLAPSSKSTSG GIAALGCLVKDYF ³ PF ⁴ PV ⁵ VS WNSGALTSGVET ⁶ FAVLQSS GLY ⁷ SLSSVVT ⁸ PS ⁹ SSLG ¹⁰ TQT YICNVNEKPSNTK ¹¹ VOK ¹² V ¹³ VP KSCDK ¹⁴ THIC ¹⁵ PPCPAPEAAGG PSVFL ¹⁶ PF ¹⁷ PK ¹⁸ CD ¹⁹ ILMI ²⁰ SRTP EVI ²¹ CV ²² VDV ²³ SHED ²⁴ PF ²⁵ V ²⁶ K ²⁷ FNW YVDGVEV ²⁸ HN ²⁹ AK ³⁰ TK ³¹ PRE ³² EQYK STYRV ³³ VS ³⁴ LV ³⁵ LV ³⁶ LHQ ³⁷ DW ³⁸ IN ³⁹ Q EYKCK ⁴⁰ V ⁴¹ SN ⁴² KAL ⁴³ PAP ⁴⁴ IF ⁴⁵ KT ⁴⁶ TS KAKGQ ⁴⁷ PR ⁴⁸ EP ⁴⁹ QV ⁵⁰ Y ⁵¹ TL ⁵² PE ⁵³ SRE ⁵⁴ E MTKN ⁵⁵ QV ⁵⁶ SL ⁵⁷ CL ⁵⁸ V ⁵⁹ K ⁶⁰ GF ⁶¹ Y ⁶² PS ⁶³ D ⁶⁴ I AV ⁶⁵ W ⁶⁶ FS ⁶⁷ NG ⁶⁸ Q ⁶⁹ PN ⁷⁰ NY ⁷¹ K ⁷² TL ⁷³ EP ⁷⁴ V LDS ⁷⁵ DG ⁷⁶ S ⁷⁷ FL ⁷⁸ Y ⁷⁹ SK ⁸⁰ L ⁸¹ V ⁸² DK ⁸³ SR ⁸⁴ W QQGN ⁸⁵ V ⁸⁶ FS ⁸⁷ CS ⁸⁸ VM ⁸⁹ HEA ⁹⁰ LP ⁹¹ NHY ⁹² T QK ⁹³ SI ⁹⁴ SL ⁹⁵ SPGK
E26.13-SS-X3 JM IL-1alfa/beeta vastane DVD-Ig KERGE VARIEERUV	SEQ ID NO: 235	DIQMTQSPSSLSASV ¹ GD ² RV ³ T ITCRASGNI ⁴ HN ⁵ Y ⁶ LT ⁷ WY ⁸ QQ ⁹ TP GKAP ¹⁰ K ¹¹ LL ¹² YN ¹³ AK ¹⁴ IL ¹⁵ AD ¹⁶ GV ¹⁷ PS RFSGSGSG ¹⁸ TD ¹⁹ Y ²⁰ TF ²¹ TI ²² SSL ²³ QP EDIAT ²⁴ YYC ²⁵ QH ²⁶ FW ²⁷ ST ²⁸ PY ²⁹ TF ³⁰ GQ GTKL ³¹ Q ³² IT ³³ RT ³⁴ V ³⁵ A ³⁶ AP ³⁷ DI ³⁸ Q ³⁹ MT ⁴⁰ QS PSSV ⁴¹ AS ⁴² V ⁴³ SG ⁴⁴ DR ⁴⁵ V ⁴⁶ IT ⁴⁷ CRAS ⁴⁸ Q GIS ⁴⁹ SW ⁵⁰ LAW ⁵¹ Y ⁵² QQ ⁵³ K ⁵⁴ PK ⁵⁵ AP ⁵⁶ K ⁵⁷ LL IY ⁵⁸ EAS ⁵⁹ N ⁶⁰ LET ⁶¹ GV ⁶² PS ⁶³ R ⁶⁴ FS ⁶⁵ GS ⁶⁶ GS SSD ⁶⁷ FT ⁶⁸ LT ⁶⁹ ISS ⁷⁰ I ⁷¹ Q ⁷² PE ⁷³ DF ⁷⁴ AT ⁷⁵ YY CQQ ⁷⁶ T ⁷⁷ SS ⁷⁸ FLL ⁷⁹ S ⁸⁰ FG ⁸¹ CG ⁸² CT ⁸³ K ⁸⁴ VE ⁸⁵ IK R
E26.13 VL	SEQ ID NO: 238	DIQMTQSPSSLSASV ¹ GD ² RV ³ T ITCRASGNI ⁴ HN ⁵ Y ⁶ LT ⁷ WY ⁸ QQ ⁹ TP GKAP ¹⁰ K ¹¹ LL ¹² YN ¹³ AK ¹⁴ IL ¹⁵ AD ¹⁶ CV ¹⁷ PS RFSGSGSG ¹⁸ TD ¹⁹ Y ²⁰ TF ²¹ TI ²² SSL ²³ QP EDIAT ²⁴ YYC ²⁵ QH ²⁶ FW ²⁷ ST ²⁸ PY ²⁹ TF ³⁰ GQ GTKL ³¹ Q ³² IT ³³ R
LINKER	SEQ ID NO: 35	TVAAP
X3 JM VL	SEQ ID NO: 229	DIQMTQSPSSV ¹ ASV ² GD ³ RV ⁴ T ITCRASQ ⁵ TS ⁶ SW ⁷ LAW ⁸ Y ⁹ QQ ¹⁰ K ¹¹ P GKAP ¹² K ¹³ LL ¹⁴ YE ¹⁵ AS ¹⁶ N ¹⁷ LET ¹⁸ GV ¹⁹ PS RFSGSGSG ²⁰ SD ²¹ FT ²² LT ²³ ISS ²⁴ LP ED ²⁵ FAT ²⁶ YYC ²⁷ QQ ²⁸ T ²⁹ SS ³⁰ FLL ³¹ S ³² FG ³³ C G ³⁴ TK ³⁵ VE ³⁶ IK ³⁷ R

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
CL	SEQ ID NO: 5	TVAAPSVEIFLFFSDEQLKSG TASVVQIINNIFYPRFAKVQW
		KVDNALQSGNSQESVTTQDS KDSITYLSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHOQI SSPVTKS FNRGFC
E26.13-JM-LL-X3 RASKE VARIEERUV	DVD-Ig SEQ ID NO: 236	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFLPSKYLMSWVRQA PGRGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVAGRF TISRDN SKNILE LQMDSLRPEDTGVIYFCARGG VTKGYFDVWVQCGTTVTVSSA STKGPSVFLAPQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCTASGFT FSMFGVFWVRQAPGKGLEWV AAVSYDGSNKYYAESVKGRF TISRDN SKNILE LQMDSLRL EDTAVYYCARGRPKVVIFAP LAHWQCGLLVTFSS
E26.13 JM VH	SEQ ID NO: 206	EVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCSASGFLPSRYDMSWVRQA PGRGLEWVAYISHGGAGTYY PDSVAGRF TISRDN SKNILE LQMDSLRPEDTGVIYFCARGG VTKGYFDVWVQCGTTVTVSS
LINKER	SEQ ID NO: 34	ASTKGPSVFPLAP
X3 VH	SEQ ID NO: 213	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCTASGFLPSMTEGVIWVRQA PGRGLEWVAASVYDGSNKYY AESVKGRF TISRDN SKNILE LQMDSLRLEDTAVYYCARGR PKVVIPAPLAHWQCGLLVTF SS
CH	SEQ ID NO: 214	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVVPS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNFKPSNTKVVDKVKVP KSCDKTHICFFCPAPEAAGG PSVTLTPPKPRDTLMISRTP FVTCVVVDVSHRDPEVKFKW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYECKVSNKALPAPIEKILS KAKGQPRFPQVYTLPPSRFE MTKNQVSLTCLVKGFIYPSDI AVRWESNQCPENNYKTPPV LDSGDGSEFFLYSKLTVDKSRW QQCNVFESCVMHEALHNYT QKSISSISPGK

Valk	Järjestuse identifitseerija	Järjestus
Valgu piirkond		12345678901234567890
E26.13-JM-LL-X3 KERGE	DVD-Ig SEQ ID NO: 237	DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASGNIHNYLTWYQQTF
VARIEERUV		GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFITISSLQP EDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GKIKLEIKRITVAAPSVFIFPP DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQCTSSWAWYQCKP GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLITISLQP EDFATYYCQQTSSPELLSFGG GKLVHHR
E26.13 JM VL	SEQ ID NO: 207	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASGNIHNYLTWYQQTF GKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFITISLQP EDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GKIKLEIKR
LINKER	SEQ ID NO: 36	TVAAPSVFIFPP
X3 VL	SEQ ID NO: 216	DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQCTSSWLAWYQCKP GKAPKLLIYEASNLETGVPS RFSGSGSGSDFTLITISLQP EDFATYYCQQTSSPELLSFGG GKLVHHR
CL	SEQ ID NO: 5	TVAAPSVTIFPPSDEQLKSG TASVVDLLNNFYFREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSYSTLSSTLTLSKADYFK HKVYACRVTTHQGTSSPVTKS FNRGEC

Linkerjärjestused on tähistatud allajoonitud jääkidena.

Näide 4: IL-1 / ga seonduvate DVD-Ig valkude funktsionaalne iseloomustus

Näide 4.1: IL-1 / ensüüm-immunoanalüüsi protokoll

IL-1 ja IL-1 seondumist IL-1 / ga seonduvate DVD-Ig valkudega analüüsiti
5 ELISAg (eespool kirjeldatud analüüsiga, näide 2.1). Tulemused esitatakse tabelis 15.

Tabel 15. IL-1 / ga seonduvate DVD-Ig valkude inimese IL-1 või IL-1 ga seondumise analüüs ELISAg

mAb	EC50 hIL-1 ELISAs (pM)	EC50 hIL-1 ELISAs (pM)
E26.13-LL-X3	8,1	5,8
E26.13-SS-X3	7,5	6,4
E26.13-SS-X3 JM	6,9	4,3
E26.35-SS-X3	8	6,2
E26.35-SS-X3 JM	6,3	4,0
X3-SS-E26.13	70	4,5

Näide 4.2: IL-1 / bioanalüüs ja neutraliseerimise analüüs

MRC5 rakud plaaditi tihedusega $1,5-2 \times 10^4$ süvendi kohta 100 μ l mahus ja inkubeeriti üle öö temperatuuril 37 °C, 5% CO₂ juuresolekul. 20 μ g/ml DVD-Ig töölahus (4 \times kontsentreeritud) valmistati täielikus MEM söötmes. Kaheksapunktiline seerialahjendus tehti (5 μ g/ml-0,0003 μ g/ml) täielikus MEMis Marshi lahjendusplaatidel. Kuuskümmend viis μ l/süvend iga antikeha lahjendust lisati neljas korduses 96-süvendilisele v-kujulise põhjaga (Costar nr 3894) plaadile ja 65 μ l IL-1 või IL-1 200 pg/ml lahust või 65 μ l segatud lahust, mis sisaldab nii IL-1 või IL-1 50 pg/ml. Kontrollsüvenditesse pandi 65 μ l IL-1 või IL-1 200 pg/ml või segatud IL-1 / 50 pg/ml (4 \times kontsentreeritud) lahust ja 65 μ l MEM söödet ning söötmega kontrollsüvenditesse pandi 130 μ l söödet. Pärast 1-tunnist inkubeerimist lisati MRC5 rakkudele 100 μ l DVD-Ig/Ag segu. Kõik süvendi mahud olid 200 μ l. Siis kontsentreeriti kõik plaadil olevad reaktiivid 1 \times . Pärast 16-20-tunnist inkubeerimist viidi süvendi sisu 150 μ l ümarapõhjalisele 96-süvendilisele plaadile (Costar nr 3799) ning asetati sügavkülma temperatuurile -20 °C. Supernatante testiti hIL-8 tasemete suhtes inimese IL-8 ELISA komplektiga (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, USA) või MSD hIL-8ga (kemoluminestsentsikomplekt). Neutraliseeriv tõhusus määrati inhibitsiooni protsendi arvutamisega ainult IL-1 , IL-1 või IL-1 / kontrollväärtuse suhtes (tabel 16).

Tabel 16. IL-1 / DVD-Ig molekulide tõhusus inimese IL-1 ja IL-1 ning reesusmakaagi IL-1 ja IL-1 suhtes

IL-1 / DVD-Ig	Tõhusus (pM)			
	hIL-1	hIL-1	Reesusmakaagi IL-1	Reesusmakaagi IL-1
E26.13-LL-X3	18,3	10,2	16,7	1053
E26.13-SS-X3	16,0	16,2	8,4	955
E26.13-SS-X3 JM	28,3	26,5	17,6	1880
E26.35-SS-X3	1,8	25,8	0,6	474
X3-LL-E26.13	1470	8,9	M	M
X3-SS-E26.13	2676	7,6	M	M
M Määramata.				

Näide 4,3: IL-1 / DVD-Ig molekulide afiinsuse mõõtmine

IL-1 / DVD-Igde seondumist puhastatud rekombinantse inimese IL-1 ja IL-1 ning reesusmakaagi IL-1 ja IL-1 ga määrati pinnaplasmonresonantsi abil, nagu 5 kirjeldatakse näiteks 2.3 ning tulemused esitatakse tabelis 17.

Tabel 17. IL-1 / DVD-Ig molekulide afiinsuse mõõtmine

	Inimese IL-1	Inimese IL-1	Reesusmakaagi IL-1	Reesusmakaagi IL-1
E26.13-LL-X3	$7,82 \times 10^{-12}$	$6,15 \times 10^{-12}$	$1,24 \times 10^{-11}$	$3,24 \times 10^{-9}$
Kon (1/Ms)	$1,45 \times 10^6$	$6,46 \times 10^5$	$1,74 \times 10^6$	$3,15 \times 10^5$
Koff (1/s)	$1,13 \times 10^{-5}$	$3,9 \times 10^{-6}$	$2,16 \times 10^{-5}$	$1,05 \times 10^{-3}$
E26.13-SS-X3	$2,06 \times 10^{-11}$	$7,61 \times 10^{-12}$	$1,53 \times 10^{-11}$	$4,11 \times 10^{-9}$
Kon (1/Ms)	$1,77 \times 10^6$	$1,98 \times 10^5$	$1,45 \times 10^6$	$6,37 \times 10^4$
Koff (1/s)	$3,61 \times 10^{-5}$	$1,5 \times 10^{-6}$	$2,22 \times 10^{-5}$	$2,61 \times 10^{-4}$
E26.35-SS-X3	$5,03 \times 10^{-12}$	$1,33 \times 10^{-11}$	$1,06 \times 10^{-11}$	$3,27 \times 10^{-9}$
Kon (1/Ms)	$1,32 \times 10^6$	$1,62 \times 10^5$	$1,84 \times 10^6$	$7,24 \times 10^4$
Koff (1/s)	$6,81 \times 10^{-6}$	$2,14 \times 10^{-6}$	$1,94 \times 10^{-5}$	$2,36 \times 10^{-4}$

Leitises viidatakse molekulaarbioloogia ja ravimimanustamise valdkonnas hästi teada

tehnikatele. Nende tehnikate hulka kuuluvad näiteks järgmistes publikatsioonides kirjeldatud tehnikad: Ausubel *et al.* (toim), „Current Protocols in Molecular Biology”, John Wiley & Sons, NY, USA (1993); Ausubel, F. M. *et al.* toim, „Short Protocols In Molecular Biology” (4. trükk 1999) John Wiley & Sons, NY, USA. (ISBN 0-471-32938-X). „Controlled Drug Bioavailability Drug Product Design and Performance”, Smolen ja Ball (toim), Wiley, New York, USA (1984); Giegé *et al.*, 1. peatükk, „In Crystallization of Nucleic Acids and Proteins, A Practical Approach”, 2. trükk, (Ducruix ja Giegé, toim) (Oxfordi Ülikooli Trükikoda, New York, USA, 1999) lk 1-16; Goodson, J.M., 6. peatükk, „In Medical Applications of Controlled Release”, vol. II. „Applications and Evaluation”, (Langer ja Wise, toim) (CRC Press, Inc., Boca Raton, USA, 1984), lk 115-138; Hammerling *et al.*, toim, „Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas”, raamatus „Research Monographs in Immunology”, vol. 3 (J.L. Turk, peatoimetaja) (Elsevier, New York, USA, 1981), lk 563-587; Harlow *et al.*, „Antibodies: A Laboratory Manual”, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2. trükk 1988); Kabat *et al.*, „Sequences of Proteins of Immunological Interest” (Rahvuslikud Terviseinstituudid, Bethesda, Md., USA (1987); Kabat, E. A., *et al.* (1991) „Sequences of Proteins of Immunological Interest”, 5. trükk, USA Tervishoiu- ja Teenindusministeerium, NIH publikatsioon nr 91-3242; Kontermann ja Dübel (toim), „Antibody Engineering” (2001) Springer-Verlag, New York, USA, lk 790 (ISBN 3-540-41354-5); Kriegler, „Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual”, Stockton Press, NY, USA (1990); Lu ja Weiner (toim), „Cloning and Expression Vectors for Gene Function Analysis” (2001), BioTechniques Press. Westborough, Mass., USA, lk 298 (ISBN 1-881299-21-X); Goodson, J.M., „Medical Applications of Controlled Release”, (Langer ja Wise, toim) (CRC Press, Boca Raton, USA, 1974); „Old and Primrose, Principles of Gene Manipulation: An Introduction To Genetic Engineering” (3. trükk 1985), Blackwell Scientific Publications, Boston, USA; „Studies in Microbiology”, V.2: lk 409 (ISBN 0-632-01318-4); Sambrook, J. *et al.*, „Molecular Cloning: A Laboratory Manual” (2. trükk 1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY., USA vol. 1-3 (ISBN 0-87969-309-6); „Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems”, (J.R. Robinson (toim), Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1978); Winnacker, E.L. „From Genes To Clones: Introduction To Gene Technology”

(1987) VCH Publishers, N.Y., USA (tõlkinud Horst Ibelgaufts), lk 634 (ISBN 0-89573-614-4).

Kui ei ole öeldud teisiti, kasutatakse leiutise teostamisel tavapäraseid valdkonnas hästi tuntud immunoloogilisi, molekulaarbioloogia ja rakubioloogia meetodeid.

5

Ekvivalendid

Leiutis võib samuti esineda teistes konkreetsetes teostusvormides, kaldumata kõrvale leiutise põhilistest omadustest. Seega on eespool esitatud toetused mõeldud igal juhul illustreerivatena, mitte siin kirjeldatud leiutist piiravatena. Leiutise ulatus on seega määratud lisatud nõudluspunktidega, mitte eespool esitatud kirjeldusega ning kõik
10 muudatused, mis tulenevad nõudluspunktide ekvivalentsest tähendusest ja ulatusest on seega mõeldud siia hõlmatuna.

JÄRJESTUSTE LOEND

<110> ABBOTT LABORATORIES

<120> IL-1-GA SEONDUVAD VALGUD

15 <130> ABT-121.2PCT (10489WOO1)

<140> PCT/US11/36444

<141> 13.05.2011

<150> PCT/US2010/425 701

<151> 21.12.2010

20 <150> PCT/US2010/334 917

<151> 14.05.2010

<160> 381

<170> PatentIn versioon 3.5

<210> 1

25 <211> 159

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

Ser Ala Pro Phe Ser Phe Leu Ser Asn Val Lys Tyr Asn Phe Met Arg
 1 5 10 15
 Ile Ile Lys Tyr Glu Phe Ile Leu Asn Asp Ala Leu Asn Gln Ser Ile
 20 25 30
 Ile Arg Ala Asn Asp Gln Tyr Leu Thr Ala Ala Ala Leu His Asn Leu
 35 40 45
 Asp Glu Ala Val Lys Phe Asp Met Gly Ala Tyr Lys Ser Ser Lys Asp
 50 55 60
 Asp Ala Lys Ile Thr Val Ile Leu Arg Ile Ser Lys Thr Gln Leu Tyr
 65 70 75 80
 Val Thr Ala Gln Asp Glu Asp Gln Pro Val Leu Leu Lys Glu Met Pro
 85 90 95
 Glu Ile Pro Lys Thr Ile Thr Gly Ser Glu Thr Asn Leu Leu Phe Phe
 100 105 110
 Trp Glu Thr His Gly Thr Lys Asn Tyr Phe Thr Ser Val Ala His Pro
 115 120 125
 Asn Leu Phe Ile Ala Thr Lys Gln Asp Tyr Trp Val Cys Leu Ala Gly
 130 135 140
 Gly Pro Pro Ser Ile Thr Asp Phe Gln Ile Leu Glu Asn Gln Ala
 145 150 155

<210> 2

<211> 153

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg Asp Ser Gln Gln Lys
 1 5 10 15
 Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys Ala Leu His Leu Gln
 20 25 30
 Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met Ser Phe Val Gln
 35 40 45
 Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu Gly Leu Lys Glu
 50 55 60
 Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp Asp Lys Pro Thr Leu
 65 70 75 80
 Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys Lys Lys Met Glu
 85 90 95
 Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn Asn Lys Leu Glu Phe
 100 105 110
 Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser Thr Ser Gln Ala Glu
 115 120 125
 Asn Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly Gly Gln Asp Ile Thr
 130 135 140
 Asp Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser
 145 150

<210> 3

<211> 330

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Phe 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

5

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 4
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 4

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 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 5

<211> 106

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 5

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

<210> 6
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 6
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 1 5 10 15
 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 20 25 30
 Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 35 40 45
 Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 50 55 60
 Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 65 70 75 80
 His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 85 90 95
 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 7
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 7
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser
 20 25 30

<210> 8
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 8
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
 1 5 10

20

<210> 9
 <211> 32

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 9

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln
1 5 10 15

Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

5

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 10

Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

10

<210> 11

<211> 4

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

20

<223> Mistahes aminohape

<400> 11

Phe Gly Xaa Gly
1

<210> 12

<211> 9

25

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid

<220>

30

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (9)

<223> Mistahes aminohape

<400> 12
 Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

5 <210> 13
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 13
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

10 <210> 14
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 14
 Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

15 <210> 15
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 15
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
 1 5 10 15

20 Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 16
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 16
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 1 5 10

<210> 17
 <211> 5
 <212> PRT
 30 <213> *Homo sapiens*

<400> 17
 Ser Tyr Asp Met Ser
 1 5

<210> 18
 <211> 17
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 18
 Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 19
 10 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 19
 Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

15 <210> 20
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 20
 20 Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr
 1 5 10

<210> 21
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 21
 Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
 1 5

<210> 22
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 22
 Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr Thr
 1 5

- <210> 23
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- 5
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 23
 Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5
- 10
- <210> 24
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- 15
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Mistahes aminohape
- 20
- <400> 24
 Trp Gly Xaa Gly
 1
- <210> 25
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
- 25
- <400> 25
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20
- 30
- <210> 26
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid

- 5
- <400> 26
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5
- <210> 27
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- 10
- <400> 27
 Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5
- <210> 28
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- 15
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- 20
- <400> 28
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10
- <210> 29
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- 25
- <400> 29
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser
 1 5 10
- 30
- <210> 30
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid

- <400> 30
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10
- 5 <210> 31
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- 10 <400> 31
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 1 5 10
- <210> 32
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- 15 <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 32
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15
- 20 <210> 33
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- 25 <400> 33
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 1 5
- 30 <210> 34
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid

- <400> 34
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 1 5 10
- 5
- <210> 35
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 35
 Thr Val Ala Ala Pro
 1 5
- 10
- <210> 36
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- 15
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 36
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 1 5 10
- 20
- <210> 37
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- 25
- <400> 37
 Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg
 1 5 10 15
- 30
- <210> 38
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid

- <400> 38
 Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg
 1 5 10 15
- Val
- 5 <210> 39
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- 10 <400> 39
 Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
 1 5
- <210> 40
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- 15 <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 40
 Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
 1 5 10
- 20 <210> 41
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- 25 <400> 41
 Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 1 5
- 30 <210> 42
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid

- <400> 42
 Arg Ala Asp Ala Ala Pro
 1 5
- 5
- <210> 43
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- 10
- <400> 43
 Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser
 1 5
- <210> 44
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- 15
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- 20
- <400> 44
 Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ser
 1 5 10
- <210> 45
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- 25
- <400> 45
 Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 1 5 10 15
- Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25
- 30
- <210> 46
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

- <220>
<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 46
Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala
1 5 10 15
- 5 Arg Val
- <210> 47
<211> 5
<212> PRT
<213> Kunstlik järjestus
- 10
- <220>
<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 47
Ala Asp Ala Ala Pro
1 5
- 15 <210> 48
<211> 12
<212> PRT
<213> Kunstlik järjestus
- 20 <220>
<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 48
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
1 5 10
- 25 <210> 49
<211> 6
<212> PRT
<213> Kunstlik järjestus
- <220>
<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 49
Gln Pro Lys Ala Ala Pro
1 5
- 30 <210> 50
<211> 13
<212> PRT
<213> Kunstlik järjestus

- <220>
<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 50
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
1 5 10
- 5 <210> 51
<211> 6
<212> PRT
<213> Kunstlik järjestus
- 10 <220>
<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 51
Ala Lys Thr Thr Pro Pro
1 5
- 15 <210> 52
<211> 13
<212> PRT
<213> Kunstlik järjestus
- <220>
<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- 20 <400> 52
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Pro Leu Ala Pro
1 5 10
- <210> 53
<211> 6
<212> PRT
<213> Kunstlik järjestus
- 25 <220>
<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 53
Ala Lys Thr Thr Ala Pro
1 5
- 30 <210> 54
<211> 13
<212> PRT
<213> Kunstlik järjestus

- <220>
<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 54
Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
1 5 10
- 5 <210> 55
<211> 15
<212> PRT
<213> Kunstlik järjestus
- <220>
10 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 55
Gly Glu Asn Lys Val Glu Tyr Ala Pro Ala Leu Met Ala Leu Ser
1 5 10 15
- 15 <210> 56
<211> 15
<212> PRT
<213> Kunstlik järjestus
- <220>
<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 56
Gly Pro Ala Lys Glu Leu Thr Pro Leu Lys Glu Ala Lys Val Ser
1 5 10 15
- 20 <210> 57
<211> 15
<212> PRT
<213> Kunstlik järjestus
- <220>
25 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <400> 57
Gly His Glu Ala Ala Ala Val Met Gln Val Gln Tyr Pro Ala Ser
1 5 10 15
- 30 <210> 58
<211> 119
<212> PRT
<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 58

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

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

5

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 59

<211> 107

<212> PRT

10

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 59

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 60

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 60

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

10

300

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 61

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 62

<211> 119

5

10

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

5

<400> 62

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 63

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

10

<400> 63

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 64

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 64

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 65

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 65

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

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

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 66

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 66

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

304

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 67

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 67

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 68

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

305

<400> 68

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 69

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 69

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

10

306

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 70

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 70

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

10

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 71

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 71

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

307

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 72

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 72

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

10

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 73

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 73

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

10

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 74

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 74

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

309

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 75

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 75

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

10

310

<210> 76
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 76

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

10

<210> 77
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

15

<400> 77

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

311

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 78

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 79

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

5

<400> 79

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 80

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

10

<400> 80

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

313

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 81

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 81

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 82

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 82

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 83

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 83

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

315

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 84

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 84

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 85

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 85

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

5

<210> 86

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 86

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 87

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 87

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Met Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 88

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 88

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

10

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr

320

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 90

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 90

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

10

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 91

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 91

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 92

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 92

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Val Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Gln Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 93

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

323

<400> 93

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

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

Val Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Gln Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 94

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 94

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

10

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val

325

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

5

<400> 96

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 97

<211> 119

<212> PRT

10

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

326

<400> 97

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 98

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

10

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 98

Glu Val Gln Leu Val Glu Gly Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 99

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

328

<400> 99

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 100

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 100

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

10

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

<400> 102

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 103

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 103

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 104

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

332

<400> 104

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

Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 105

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 105

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

10

333

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

Ala Tyr Val Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 106

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 106

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

10

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 107

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 107

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

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ser	Ser	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Ser	Arg	Tyr
			20					25					30		

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

Ala	Tyr	Ile	Ser	His	Gly	Gly	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Thr	Val
	50					55					60				

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

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

Ala	Arg	Gly	Gly	Val	Tyr	Lys	Gly	Tyr	Phe	Asp	Glu	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		

10

Thr	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser
		115				

<210> 108

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

335

<400> 108

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

5

<210> 109

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 109

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

Ser Leu Arg Leu Gly Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 110

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

337

<400> 110

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 111

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 111

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

10

338

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 112

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 112

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 113

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 113

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Ala
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 114

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 114

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

340

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 115

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 115

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Gly Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 116

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

341

<400> 116

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 117

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 117

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

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

10

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 118

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 118

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

10

<210> 119

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

15

<400> 119

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

343

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 120

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 120

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

10

344

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 121

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 121

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Gln Trp Gly Gln Gly
100 105 110

10

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 122

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 122

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

345

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 123

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 123

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

10

346

<210> 124
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 124

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

10

<210> 125
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

15

<400> 125

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

347

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Leu
115

<210> 126

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 126

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Val Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 127

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

5

<400> 127

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 128

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

10

<400> 128

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

349

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 129

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 129

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 130

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

350

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 130

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 131

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 131

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr His Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

351

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 132

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 132

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 133

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

352

<400> 133

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Gly His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 134

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 134

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

10

353

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 135

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 135

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

10

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 136

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 136

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

354

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 137

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 137

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

10

355

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 138

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 138

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

10

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 139

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 139

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

356

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 140

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 140

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ser Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

10

357

<210> 141
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 141

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

10

<210> 142
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

15

<400> 142

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1			5						10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gly	Phe	Ile	Phe	Ser	Arg	Tyr
			20					25					30		
Asp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

358

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 143

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 143

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 144

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

5

<400> 144

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 145

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

10

<400> 145

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

360

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 146

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 146

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 147

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 147

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 148

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 148

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

362

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 149

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 149

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

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

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

Tyr Gln Ala Lys Thr Leu Met Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Asn Ile Pro Ala
85 90 95

10 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105

<210> 150

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15 <220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 150

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

5

<210> 151

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

364

<400> 151

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

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

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

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

Ser Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Lys Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 152

<211> 107

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 152

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

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

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

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

Ser Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Lys Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

10

365

<210> 153
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 153

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

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

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

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

Ser Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Lys Leu Pro Tyr
 85 90 95

10

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 154
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

15

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

366

<400> 154

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

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

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

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

Ser Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Lys Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 155

<211> 107

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 155

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

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

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

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

Ser Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

10

367

<210> 156
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 156

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

10

<210> 157
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

368

<400> 157

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

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

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

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

Ser Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 158

<211> 107

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 158

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

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

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

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

Ser Cys Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

10

369

<210> 159
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 159

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

<210> 160
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

10

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 160

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

15

370

Ser Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Ile Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105

<210> 161

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 161

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

10 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105

<210> 162

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15 <220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 162

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

371

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 163

<211> 107

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 163

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

10

<210> 164

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

5

<400> 164

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

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

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

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

Ser	Cys	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80

Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Phe	Trp	Thr	Leu	Pro	Tyr
				85					90					95	

Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Gln	Ile	Thr
			100					105		

<210> 165

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 165

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

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

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

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

Ser	Cys	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80

373

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105

<210> 166

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 166

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

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

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

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

Ser Cys Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Lys Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105

<210> 167

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 167

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Arg Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

5

<210> 168

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

375

<400> 168

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

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

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

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

Ser Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Arg Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 169

<211> 107

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 169

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

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

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

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

Ser Cys Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

10

376

<210> 170
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 170

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

10

100 105

<210> 171
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

15

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

377

<400> 171

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

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

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

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

Ser Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Lys Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 172

<211> 107

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 172

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

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

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

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

10

Ser Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Lys Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

378

<210> 173
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 173

```

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

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

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

Tyr Gln Ala Lys Thr Leu Met Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Asn Ile Pro Ala
                85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100           105
  
```

10

<210> 174
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

15

<400> 174

```

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

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

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

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

Ser Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Arg Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

5

<210> 175
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 175
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Arg Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

10

<210> 176
 <211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

5

<400> 176

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

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

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

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

Ser	Cys	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80

Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Phe	Trp	Arg	Ile	Pro	Tyr
				85					90					95	

Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Gln	Ile	Thr
			100					105		

<210> 177

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 177

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

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

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

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

Ser	Ser	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Lys Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105

<210> 178

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 178

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Arg Leu Pro Tyr
85 90 95

10 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105

<210> 179

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15 <220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 179

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile Trp His Tyr
20 25 30

382

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

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

Ser Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Arg Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 180

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 180

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

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

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

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

Ser Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Lys Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 181

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

5

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 181

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Met Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

5

<210> 182

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

10

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 182

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Lys Ile Pro Tyr
 85 90 95

384

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 183

<211> 107

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 183

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

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

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

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

Ser Cys Ser Gly Ala Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Trp Lys Ile Pro Tyr
 85 90 95

10

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 184

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

385

<400> 184

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

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

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

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

Ser Asp Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Lys Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

5

<210> 185

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 185

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Lys Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 186

<211> 107

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 186

10

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Lys Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

387

<210> 187
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 187

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

10

<210> 188
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 188

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 189

<211> 107

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 189

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

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

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

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

10

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

- <210> 190
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- 5
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
- 10
- <223> Ser, Lys või Arg
- <400> 190
 Xaa Tyr Asp Met Ser
 1 5
- <210> 191
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- 15
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
- 20
- <223> Ile või Val
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
- 25
- <223> Lys või Asn
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
- 30
- <223> Gly või Ala
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
- <223> Thr või Ser
- 35
- <220>
 <221> MOD_RES

<222> (15)..(15)
 <223> Val või Ala

<400> 191
 Tyr Xaa Ser Xaa Gly Gly Xaa Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Xaa Xaa Lys
 1 5 10 15

Gly

- 5 <210> 192
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- 10 <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Thr või Tyr
- 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Tyr või Cys
- 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Val, Glu, Leu, Met, Gln või Tyr
- <400> 192
 Gly Gly Val Xaa Lys Gly Xaa Phe Asp Xaa
 1 5 10
- 25 <210> 193
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- 30 <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> His, Tyr või Trp

- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Asn, Gly, Thr, Gln, Glu, His, Asp või Lys
- 5
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9) .. (9)
 <223> Tyr või Trp
- 10
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Thr, Ala või Asn
- <400> 193
 Arg Ala Ser Gly Asn Ile Xaa Xaa Xaa Leu Xaa
 1 5 10
- 15
- <210> 194
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- 20
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Asn, Gln või Asp
- 25
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Thr, Asn, Ile, Glu või Ser
- 30
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6) .. (6)
 <223> Ala, Met või Glu
- 35
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Asp, Glu, Ser või Ala

- <400> 194
 Xaa Ala Lys Xaa Leu Xaa Xaa
 1 5
- <210> 195
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid
- <220>
 10 <221> MOD_RES
 <222> (2) .. (2)
 <223> His või Gln
- <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Ser, Asn, Thr, Lys, Arg või Met
- <220>
 20 <221> MOD_RES
 <222> (6) .. (6)
 <223> Ile või Leu
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Tyr või Ala
- 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9) .. (9)
 <223> Thr, Ile või Asn
- <400> 195
 30 Gln Xaa Phe Trp Xaa Xaa Pro Xaa Xaa
 1 5
- <210> 196
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus
- 35 <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 196

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 197

<211> 107

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 197

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

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

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

Tyr Gln Ala Lys Thr Leu Met Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Asn Ile Pro Ala
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 198

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 198

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

10

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys

395

	85	90	95
	Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly		
	100	105	110
	Thr Pro Val Thr Val Ser Ser		
	115		
5	<210> 199		
	<211> 107		
	<212> PRT		
	<213> Kunstlik järjestus		
	<220>		
	<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid		
	<400> 199		
	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
	1	5	10
	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr		
	20	25	30
	Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
	35	40	45
	Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
	50	55	60
	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
	65	70	75
	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr		
	85	90	95
10	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr		
	100	105	
	<210> 200		
	<211> 119		
	<212> PRT		
	<213> Kunstlik järjestus		
	<220>		
15	<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid		

<400> 200

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 201

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 201

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 202

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

398

<400> 202

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

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

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 203

<211> 107

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 203

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

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

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

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

10

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105

<210> 204

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 204

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

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

10

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 205

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

400

<400> 205

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
 100 105

<210> 206

<211> 119

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 206

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

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

10

401

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 207

<211> 108

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 207

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 208

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 208

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

5

10

15

402

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 209

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 209

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105

<210> 210

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

5

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 210

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

5

<210> 211

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

10

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 211

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

404

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr
100 105

<210> 212

<211> 247

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 212

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Phe Gly Val His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Val
165 170 175

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

5

10

405

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ile Leu Phe Leu Gln Met
195 200 205

Asp Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
210 215 220

Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
245

<210> 213

<211> 122

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 213

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Phe
20 25 30

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

Ala Ala Val Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
115 120

10

<210> 214

<211> 330

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 214

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

407

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 215

<211> 221

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 215

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
115 120 125

10

408

<210> 216
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 216

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu His Lys Arg
 100 105

10

<210> 217
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 217

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

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

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
 130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr
 145 150 155 160

Phe Ser Met Phe Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Ala Val Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr
 180 185 190

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
 195 200 205

Asn Ile Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala
 210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro
 225 230 235 240

Leu Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
 245 250

410

<210> 218
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 218

```

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65          70          75          80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala
          100          105          110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
          115          120          125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
          130          135          140

Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145          150          155          160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr
          165          170          175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr
          180          185          190

```

10

<210> 219
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 219

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Phe
 20 25 30

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

Ala Ala Val Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 145 150 155 160

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 165 170 175

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 195 200 205

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 210 215 220

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 245

412

<210> 220
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 220

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser	Trp
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Glu	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Thr	Ser	Ser	Phe	Leu	Leu
				85					90					95	
Ser	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	His	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		
Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val
		115					120					125			
Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	His	Asn
	130					135					140				
Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Thr	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
145					150					155					160
Ile	Tyr	Asn	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser
				165					170					175	
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln
			180					185					190		
Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Phe	Trp	Ser	Ile	Pro
		195					200					205			
Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Gln	Ile	Thr	Arg			
	210					215						220			

10

<210> 221
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 221

```

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

```

10

<210> 222
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 222

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

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

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

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

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

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

<210> 223

<211> 9

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid

<400> 223

10

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5

<210> 224

<211> 6

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid

<400> 224

Arg Thr Val Ala Ala Pro
 1 5

20

<210> 225

<211> 13

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline peptiid

415

<400> 225

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 1 5 10

<210> 226

<211> 247

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 226

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Gln Val Gln
 115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg
 130 135 140

Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Phe Gly Val His
 145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Val
 165 170 175

5

10

416

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ile Leu Phe Leu Gln Met
195 200 205

Asp Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
210 215 220

Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 227

<211> 122

5

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 227

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Phe
20 25 30

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

Ala Ala Val Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro Leu Ala His Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

10

<210> 228

<211> 221

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

5

<400> 228

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
 115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
 130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 145 150 155 160

Ile Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Ser Phe Leu
 195 200 205

Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 210 215 220

<210> 229

<211> 108

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

5

<400> 229

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

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

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

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

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

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

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

<210> 230

<211> 247

<212> PRT

10

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 230

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

419

<210> 231
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 231

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	His	Asn	Tyr
			20					25					30		
Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Thr	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Asn	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Phe	Trp	Ser	Ile	Pro	Tyr
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		
Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Ala	Ser	Val
			115				120						125		
Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser
	130					135					140				
Trp	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
145					150					155					160
Ile	Tyr	Glu	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser
				165					170					175	
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln
			180					185					190		
Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Thr	Ser	Ser	Phe	Leu
		195					200					205			
Leu	Ser	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	His	Lys	Arg			
	210					215						220			

10

<210> 232
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

5

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 232

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

10

<210> 233
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

<220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

421

<400> 233

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
 115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
 130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 145 150 155 160

Ile Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Ser Phe Leu
 195 200 205

Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu His Lys Arg
 210 215 220

<210> 234

<211> 247

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

422

<400> 234

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

<210> 235

<211> 221

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 235

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val
 115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
 130 135 140

Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 145 150 155 160

Ile Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Ser Phe Leu
 195 200 205

Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

210

215

220

<210> 236

<211> 254

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

5

<400> 236

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
 130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr
 145 150 155 160

Phe Ser Met Phe Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Ala Val Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr
 180 185 190

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
 195 200 205

425

Asn Ile Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala
 210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Lys Val Val Ile Pro Ala Pro
 225 230 235 240

Leu Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Phe Ser Ser
 245 250

<210> 237

<211> 228

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 237

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 115 120 125

Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
 130 135 140

Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr
 165 170 175

5

10

426

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr
 180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205

Gln Gln Thr Ser Ser Phe Leu Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 210 215 220

Glu His Lys Arg
 225

<210> 238

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 238

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

10

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
 100 105

<210> 239

<211> 108

<212> PRT

<213> Kunstlik järjestus

15

<220>

<223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

<400> 239

 <210> 240
 <211> 30
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*

 <400> 240
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

 <210> 241
 <211> 14
 10 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 241
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
 1 5 10

 <210> 242
 15 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 242
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

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

 20 <210> 243
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 243
 25 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

 <210> 244
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 244
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

 <210> 245
 <211> 14
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 245
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 1 5 10

 <210> 246
 10 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 246
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

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

 15 <210> 247
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 247
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

 <210> 248
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 25 <400> 248
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

 <210> 249
 <211> 14

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 249
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10

5 <210> 250
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 250
 Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
 1 5 10 15

10 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 251
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 251
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

20 <210> 252
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 252
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

25 <210> 253
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 253
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
 1 5 10

430

<210> 254
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 254
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 255
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*

<400> 255
 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 256
 <211> 30
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 256
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 20 25 30

<210> 257
 20 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 257
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 1 5 10

25 <210> 258
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 258

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

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

<210> 259

<211> 11

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 259

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 260

10 <211> 30

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 260

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser
 20 25 30

15 <210> 261

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 261

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 262

<211> 32

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 262

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
 1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 263

<211> 11

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 263
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

5 <210> 264
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 264
 Glu Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
 20 25 30

15 <210> 265
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 265
 Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
 1 5 10

20 <210> 266
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 266
 Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu Thr
 1 5 10 15
 Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

25 <210> 267
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 267
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 268
 <211> 30

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 268
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 20 25 30

5 <210> 269
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 269
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
 1 5 10

<210> 270
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 270
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

20 <210> 271
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 271
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

25 <210> 272
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 272
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 20 25 30

<210> 273
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 273
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 1 5 10

<210> 274
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 274
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 275
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 275
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 276
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 276
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser
 20 25 30

<210> 277
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25

<400> 277
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10

30

435

<210> 278
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 278
 Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 279
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*

<400> 279
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 280
 <211> 30
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 280
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
 20 25 30

<210> 281
 20 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 281
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10

25 <210> 282
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

436

<400> 282

Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 283

<211> 11

5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 283

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 284

10

<211> 30

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 284

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

15

<210> 285

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 285

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

20

<210> 286

<211> 32

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 286

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 Ala Arg
20 25 30

<210> 287

<211> 11

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 287
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

 5 <210> 288
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 288
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

 10 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
 20 25 30

 <210> 289
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 15 <400> 289
 Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

 <210> 290
 <211> 32
 <212> PRT
 20 <213> *Homo sapiens*

 <400> 290
 Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Ser Phe Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

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

 <210> 291
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 291
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 292
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 292
 Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
 20 25 30

<210> 293
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 293
 Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 294
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 294
 Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Tyr Leu Lys
 1 5 10 15

 Leu Ser Ser Val Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 295
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 295
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 296
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25

<400> 296
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
 20 25 30

 <210> 297
 <211> 14
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 297
 Trp Ile Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

 <210> 298
 10 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 298
 Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Phe Asn Thr Phe Phe Leu Gln
 1 5 10 15

 Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

 15 <210> 299
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 299
 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

 <210> 300
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 20 <400> 300
 Glu Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15

 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
 20 25 30

 <210> 301
 <211> 14

 25 <400> 300
 Glu Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15

 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
 20 25 30

 <210> 301
 <211> 14

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 301
 Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

5 <210> 302
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 302
 Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Val Leu Thr
 1 5 10 15
 Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

10

<210> 303
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 303
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 304
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 304
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Ser Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg
 20 25 30

25

<210> 305
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 305
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
 1 5 10

30

<210> 306
 <211> 32

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 306
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 20 25 30

5 <210> 307
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 307
 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 308
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 308
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly
 20 25 30

20 <210> 309
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 309
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
 1 5 10

25 <210> 310
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 310
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 20 25 30

442

<210> 311
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 311
 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 312
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 312
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 313
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 313
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

20

<210> 314
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25

<400> 314
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10

<210> 315
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30

<400> 315
 Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 316
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 316
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 317
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 317
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 318
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 318
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 319
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 319
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

25

<210> 320
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 320
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

30

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 20

444

<210> 321
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 321
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 322
 <211> 32
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*

<400> 322
 Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 323
 <211> 10
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 323
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 324
 20 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 324
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 25 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
 20

<210> 325
 <211> 15
 <212> PRT
 30 <213> *Homo sapiens*

<400> 325
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

445

<210> 326
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 326
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 327
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> *Homo sapiens*

<400> 327
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 1 5 10

<210> 328
 <211> 23
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 328
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 20

<210> 329
 20 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 329
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

25 <210> 330
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 330
 Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15

 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

 <210> 331
 <211> 11
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 331
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 1 5 10

 <210> 332
 10 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 332
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20
 15 <210> 333
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 333
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr
 1 5 10 15
 20

 <210> 334
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 25 <400> 334
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

 <210> 335
 <211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 335

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

5

<210> 336

<211> 23

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 336

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

10

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 337

<211> 15

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15

<400> 337

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 338

<211> 32

<212> PRT

20

<213> *Homo sapiens*

<400> 338

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 339

<211> 11

25

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 339

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

- <210> 340
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
- 5
- <400> 340
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

 Thr Ala Ser Ile Thr Cys

 20
- 10
- <210> 341
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
- <400> 341
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 1 5 10 15
- 15
- <210> 342
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
- <400> 342
 Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asp Thr Ala Thr
 1 5 10 15

 Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Pro Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 20 25 30
- 20
- <210> 343
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
- 25
- <400> 343
 Phe Gly Tyr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 1 5 10
- 30
- <210> 344
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 344
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

 Thr Ala Ser Ile Thr Cys
 20

 <210> 345
 <211> 15
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 345
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 1 5 10 15

 <210> 346
 10 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 346
 Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asp Thr Ala Thr
 1 5 10 15

 Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Pro Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

 15 <210> 347
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 347
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 1 5 10

 <210> 348
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 25 <400> 348
 Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr
 1 5 10 15

 Ala Ser Ile Thr Cys
 20

 <210> 349
 <211> 15

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 349
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 1 5 10 15

5 <210> 350
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 350
 Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asp Thr Ala Thr
 1 5 10 15

10 Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Pro Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 351
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 351
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

<210> 352
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 352
 Leu Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys
 20

25 <210> 353
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 353
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 1 5 10 15

30 <210> 354
 <211> 32

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 354
 Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asp Thr Ala Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Thr Met Asp Glu Ala Asp Tyr Leu Cys
 20 25 30

5 <210> 355
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 355
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 1 5 10

<210> 356
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 356
 Glu Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
 20

20 <210> 357
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 357
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Val Ile Tyr
 1 5 10 15

25 <210> 358
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 358
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asp Asp Ala Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<400> 368
 Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

 Thr Ala Ser Ile Thr Cys
 20

 <210> 369
 <211> 15
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 369
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 1 5 10 15

 <210> 370
 10 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 370
 Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
 1 5 10 15

 Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Thr Met Asp Glu Ala Asp Tyr Leu Cys
 20 25 30

 15 <210> 371
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 371
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 1 5 10

 <210> 372
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 25 <400> 372
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

 Thr Ala Ser Ile Thr Cys
 20

 <210> 373
 <211> 15

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 373
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 1 5 10 15

5 <210> 374
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 374
 Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
 1 5 10 15

10 Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Thr Met Asp Glu Ala Asp Tyr Leu Cys
 20 25 30

<210> 375
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 375
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 1 5 10

20 <210> 376
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 376
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

25 <210> 377
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 377
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 378
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 378
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

10 <210> 379
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 379
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 1 5 10

15 <210> 380
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 380
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 1 5 10

<210> 381
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Kunstlik järjestus

25 <220>
 <223> Kunstliku järjestuse kirjeldus: sünteetiline polüpeptiid

457

<400> 381

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Glu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

PATENDINÕUDLUS

1. Seonduv valk, mis sisaldab esimest ja teist polüpeptiidahelat, milles nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab esimest VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n järjestust, kus

VD1 on esimene raske ahela varieeruv domeen;

5 VD2 on teine raske ahela varieeruv domeen;

C on raske ahela konstantne domeen;

X1 on linker tingimusel, et see ei ole CH1;

X2 on Fc-piirkond;

n on sõltumatult 0 või 1 ning

10 milles nimetatud teine polüpeptiidahel sisaldab teist VD1-(X1)_n-VD2-C-(X2)_n ahelat, kus

VD1 on esimene kerge ahela varieeruv domeen;

VD2 on teine kerge ahela varieeruv domeen;

C on kerge ahela konstantne domeen;

15 X1 on linker tingimusel, et see ei ole CH1;

X2 ei sisalda Fc-piirkonda;

n on sõltumatult 0 või 1 ning

kusjuures nimetatud esimene polüpeptiidahel sisaldab aminohappejärjestust SEQ ID NO: 212; kusjuures nimetatud teine polüpeptiidahel sisaldab aminohappejärjestust SEQ ID NO: 215 ning kusjuures seonduv valk seob inimese IL-1 ja inimese IL-1 .

2. Seonduv valk vastavalt nõudluspunktile 1, kus:

VD1-(X1)_n-VD2 on esimeses polüpeptiidahelas SEQ ID NO: 212 ja C-(X2)_n on esimeses polüpeptiidahelas SEQ ID NO: 214 ning

25 VD1-(X1)_n-VD2 on teises polüpeptiidahelas SEQ ID NO: 215 ja C-(X2)_n on teises polüpeptiidahelas SEQ ID NO: 5.

3. Seonduv valk vastavalt nõudluspunktile 1, kus raske ahela konstantne piirkond on IgG1 raske ahela konstantne piirkond.
4. Seonduv valk vastavalt nõudluspunktile 3, kus IgG1 raske ahela konstantne piirkond sisaldab L234A ja L235A ühenduslülipiirkonna mutatsioone.
5. Seonduv valk vastavalt mistahes nõudluspunktidele 1-4, kus seonduv valk sisaldab kaht esimest polüpeptiidahelat ja kaht teist polüpeptiidahelat.
6. Duaalsete varieeruvate domeenidega immunoglobuliinne (DVD-Ig) seonduv valk E26.13-SS-X3, milles varieeruvate ja konstantsete piirkondade järjestused on määratletud järgmiselt:

Valgu piirkond	Järjestuse identifitseerija
Raske ahela varieeruv (VH)	SEQ ID NO: 212
Raske ahela konstantne (CH)	SEQ ID NO: 214
Kerge ahela varieeruv (VH)	SEQ ID NO: 215
Kerge ahela konstantne (VH)	SEQ ID NO: 5.

7. Farmatseutiline kompositsioon, mis sisaldab mistahes nõudluspunktides 1-6 kirjeldatud seonduvat valku ning farmatseutiliselt vastuvõetavat kandjat.
8. Isoleeritud nukleinhappemolekul, mis sisaldab mistahes nõudluspunktides 1-6 kirjeldatud seonduvat valku kodeerivat nukleinhappejärjestust.
9. Vektor, mis sisaldab üht või enamast nõudluspunkti 8 kohast isoleeritud nukleinhappemolekuli.
10. Peremeesrakk, mis sisaldab nõudluspunkti 9 kohast vektorit.

11. Meetod seonduva valgu tootmiseks, mis hõlmab nõudluspunktis 10 kirjeldatud peremeesraku kultiveerimist kasvusöötmes tingimustel, mis on sobivad seonduva valgu tootmiseks.

12. Seonduv valk, mida kirjeldatakse mistahes nõudluspunktides 1-6, kasutamiseks
5 ravialuse ravis, manustades ravialusele mistahes nõudluspunktides 1-6 kirjeldatud seonduvat valku nõnda, et saavutatakse ravieesmärk.