

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 019476

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2014.04.30

(21) Номер заявки
200870129

(22) Дата подачи заявки
2006.12.28

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
G01N 33/567 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ IL-23p19 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 60/754,889

(32) 2005.12.29

(33) US

(43) 2009.10.30

(86) PCT/US2006/062674

(87) WO 2007/076524 2007.07.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕНТОКОР, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бенсон Жаклин, Картон Джилл,
Каннингхэм Марк, Орловски Евгения
И. (US), Раухенбергер Роберт (DE),
Свит Рэймонд (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20050137385
US-A1-20040156849
US-A1-20040185506
US-A1-20050049402
US-A1-20030124617
US-A1-20020042386

(57) Человеческое антитело против IL-23p19, включая выделенные нуклеиновые кислоты, которые кодируют по меньшей мере одно антитело против IL-23p19, векторы, клетки-хозяева и способы их получения и применения можно применять в диагностических и/или терапевтических композициях, способах и устройствах.

019476 B1

019476 B1

019476

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к антителам, в том числе к определенным участкам или вариантам, специфичным по меньшей мере к одному белку IL-23 или его фрагменту, а также к антиидиотипическим антителам и нуклеиновым кислотам, кодирующим антитела против IL-23p19, комплементарным им нуклеиновым кислотам, векторам, клеткам-хозяевам и к способам их получения и применения, включающим терапевтические составы, введение и устройства.

Предпосылки изобретения

Интерлейкин (IL)-12 представляет собой секретируемый гетеродимерный цитокин, состоящий из 2 связанных дисульфидной связью гликозилированных белковых субъединиц, обозначаемых как p35 и p40 из-за их приблизительной молекулярной массы. IL-12 продуцируется, главным образом, антигенпредставляющими клетками и запускает клеточно-опосредуемый иммунитет посредством связывания двухцепочечного рецепторного комплекса, который экспрессируется на поверхности Т-клеток или естественных киллерных (NK) клеток. Цепь рецептора для IL-12 бета-1 (IL-12Rβ1) связывается с субъединицей p40 IL-12, обеспечивая первичное взаимодействие между IL-12 и его рецептором. Однако внутриклеточную передачу сигнала (например, фосфорилирование STAT4) и активацию несущих рецептор клеток обеспечивает связывание посредством IL-12p35 второй цепи рецептора IL-12Rβ2 (Presky et al., 1996). Полагают, что передача сигнала IL-12 одновременно с представлением антигена активирует дифференцировку Т-клеток в направлении фенотипа Т-хелперов 1 (Th1), характеризующегося продукцией интерферона гамма (IFNγ) (Trinchieri, 2003). Полагают, что Th1-клетки обеспечивают иммунитет против некоторых внутриклеточных патогенов, образуют фиксирующие комплемент изотипы антител и осуществляют опухолевый иммунологический надзор. Таким образом, полагают, что IL-12 является важным компонентом для механизмов иммунной защиты хозяина.

Было открыто, что белковая субъединица p40 IL-12 также может связываться с отдельной белковой субъединицей, обозначаемой как p19, с образованием нового цитокина IL-23 (Oppman et al., 2000). Также IL-23 передает сигнал через двухцепочечный рецепторный комплекс. Поскольку субъединица p40 является общей для IL-12 и IL-23, то цепь IL-12Rβ1 также является общей для IL-12 и IL-23. Однако специфичную для IL-23 внутриклеточную передачу сигнала (например, фосфорилирование STAT3) и последующую продукцию IL-17 Т-клетками обеспечивает связывание IL-23p19 со вторым компонентом рецепторного комплекса для IL-23, IL-23R (Parham et al., 2002; Aggarwal et al., 2003). Последние исследования показали, что биологические функции IL-23 отличаются от функций IL-2, несмотря на структурное сходство между двумя цитокинами (Langrish et al., 2005).

Нарушенная регуляция IL-12 и популяций Th1-клеток ассоциирована со многими опосредуемыми иммунной системой заболеваниями, поскольку нейтрализация IL-12 антителами является эффективной для лечения псориаза, рассеянного склероза (РС), ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, инсулинзависимого сахарного диабета (1-го типа) и увеита в моделях на животных (Leonard et al., 1995; Hong et al., 1999; Malfait et al., 1998; Davidson et al., 1998). Однако поскольку эти исследования были нацелены на общую субъединицу p40, *in vivo* происходила нейтрализация как IL-12, так и IL-23. Таким образом, было неясно, IL-12 или IL-23 опосредовал заболевание, или необходимо ли ингибировать оба цитокина для достижения подавления заболевания. Последние исследования подтвердили с помощью дефицитных по IL-23p19 мышей или специфичной нейтрализации IL-23 антителами, что ингибирование IL-23 может обеспечить положительный результат, эквивалентный стратегиям против IL-12p40 (Cua et al., 2003; Murphy et al., 2003; Benson et al., 2004). Таким образом, накапливаются доказательства специфичной роли IL-23 в опосредуемой иммунной системой заболевании. Нейтрализация IL-23 без ингибирования каскадов IL-12 затем может обеспечить эффективное лечение опосредуемого иммунной системой заболевания с ограниченным влиянием на важный механизм иммунной защиты хозяина. Это может представлять собой значительное усовершенствование по сравнению с современными способами лечения.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к выделенным антителам млекопитающих, включая человека, которые связывают субъединицу p19 IL-23, антителам против IL-23p19 (также обозначаемым как антитела к IL-23p19), иммуноглобулинам, фрагментам, продуктам расщепления и другим определенным их участкам и вариантам, а также к композициям антител против IL-23p19, антиидиотипическим антителам, кодирующим или комплементарным нуклеиновым кислотам, векторам, клеткам-хозяевам, композициям, сочетаниям, составам, устройствам, трансгенным животным, трансгенным растениям и к способам их получения и применения.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к выделенным молекулам нуклеиновых кислот, содержащим полинуклеотид, кодирующий специфичные антитела против IL-23p19 или антиидиотипические антитела, содержащие по меньшей мере одну их определенную последовательность, домен, участок или вариант, комплементарным этому полинуклеотиду или гибридизующимся с ним. Кроме того, настоящее изобретение относится к рекомбинантным векторам, содержащим указанные молекулы нуклеиновых кислот антител против IL-23p19, клеткам-хозяевам, содержащим такие нуклеиновые кислоты

и/или рекомбинантные векторы, а также к способам получения и/или применения таких нуклеиновых кислот антител, векторов и/или клеток-хозяев.

Также настоящее изобретение относится по меньшей мере к одному способу экспрессии по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 или антиидиотипического антитела против IL-23p19 в клетке-хозяине, включающему культивирование клетки-хозяина, как описано в настоящем документе, в условиях, при которых по меньшей мере одно антитело против IL-23p19 экспрессируется в поддающихся выявлению и/или выделению количествах.

Также настоящее изобретение относится по меньшей мере к одной композиции, содержащей (а) выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело против IL-23p19, и/или антитело, как описано в настоящем документе; и (б) пригодный и/или фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Кроме того, настоящее изобретение относится по меньшей мере к одному способу или композиции антитела против IL-23p19 для введения терапевтически эффективного количества в целях модулирования или лечения по меньшей мере одного связанного с IL-23p19 состояния в клетке, ткани, органе, у животного или у пациента и/или до, после или в процессе связанного с ним состояния, как известно в данной области и/или как описано в настоящем документе.

Также настоящее изобретение относится по меньшей мере к одной композиции, устройству и/или способу доставки терапевтически или профилактически эффективного количества по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 в соответствии с настоящим изобретением.

Кроме того, настоящее изобретение относится по меньшей мере к одному способу или композиции антитела против IL-23p19 для диагностики по меньшей мере одного связанного с IL-23p19 состояния в клетке, ткани, органе, у животного или у пациента и/или до, после или в процессе связанного с ним состояния, как известно в данной области и/или как описано в настоящем документе.

Также настоящее изобретение относится по меньшей мере к одной композиции, устройству и/или способу доставки для диагностики по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 в соответствии с настоящим изобретением.

Также предусмотрено медицинское устройство, содержащее по меньшей мере одно выделенное антитело против IL-23p19 по этому изобретению, где устройство является пригодным для контактирования или введения по меньшей мере одного антитела против IL-23p19, антиидиотипического антитела против IL-23p19, молекулы нуклеиновой кислоты, соединения, белка и/или композиции.

Также предусмотрено изделие для фармацевтического или диагностического применения у человека, содержащее упаковочный материал и контейнер, содержащий раствор или лиофилизированную форму по меньшей мере одного выделенного антитела млекопитающего против IL-23p19 по настоящему изобретению. Изделие необязательно может содержать контейнер в качестве компонента устройства или системы для доставки.

Кроме того, настоящее изобретение относится к любому описанному в настоящем документе изобретению.

Описание чертежей

На фиг. 1А показано, что человеческие антитела против IL-23p19 специфично связываются с hrIL-23 и не связываются с hrIL-12 или мономером hrp40. Показано, что антитело против IL-12/IL-23 p40 связывает IL-23, IL-12 и мономер p40.

На фиг. 1В показано, что человеческие антитела против IL-23p19 связываются с IL-23, но не с IL-23 мыши или его субъединицами.

На фиг. 2 показано связывание IL-23 с двумя иммобилизованными на планшете антителами против IL-23p19 по этому изобретению.

На фиг. 3А показано, что антитела MOR04083 и MOR04190 блокируют нормальное связывание IL-23/IL-23R.

На фиг. 3В показано, что антитела MOR04083 и MOR04190 не блокируют нормальное связывание IL-23/IL-12Rβ1.

На фиг. 3С показано, что антитела MOR04083, MOR04190 и MOR04217 не ингибируют связывание IL-12 с IL-12Rβ1-Fc.

На фиг. 4 показано, что антитела против IL-23p19 MOR04083 и MOR04190 по этому изобретению ингибируют опосредуемое hrIL-23 фосфорилирование STAT 3.

На фиг. 5А показано, что антитела против IL-23p19 MOR04083 и MOR04190 по этому изобретению ингибируют опосредуемую рекомбинантным hrIL-23 продукцию IL-17.

На фиг. 5В показано, что антитела против IL-23p19 MOR04083 и MOR04190 по этому изобретению ингибируют опосредуемую нативным hrIL-23 продукцию IL-17.

На фиг. 5С показано, что антитела против IL-23p19 MOR04083 и MOR04190 по этому изобретению ингибируют опосредуемую нативным IL-23 яванской макаки продукцию IL-17.

На фиг. 6 показано, что антитела против IL-23p19 MOR04083 и MOR04190 по этому изобретению не ингибируют опосредуемую hrIL-12 продукцию IFNγ.

На фиг. 7А-С показано, что антитела против IL-23p19 MOR04083, MOR04190 и MOR04217 по это-

му изобретению перекрестно конкурируют друг с другом за связывания с huIL-23.

На фиг. 8 показано, что антитела против IL-23p19 MOR05028, 05038, 05040, 05042, 05045, 05049 и 05053 по этому изобретению ингибируют опосредуемую рекомбинантным hrIL-23 продукцию IL-17.

На фиг. 9 показано, что антитела против IL-23p19 MOR05028, 05038, 05040, 05042, 05045, 05049 и 05053 по этому изобретению блокируют нормальное связывание IL-23/IL-23R.

На фиг. 10 показано, что антитела против IL-23p195040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} по этому изобретению специфично связываются с hrIL-23 и не связываются с hrIL-12 или мономером hrp40, аналогично мышиному моноклональному антителу против IL-23p19, mAb23A. Показано, что антитело против IL-12/IL-23p40 mAb12A связывает IL-23, IL-12 и мономер p40.

На фиг. 11A показано, что антитела против IL-23p195040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} по этому изобретению блокируют нормальное связывание IL-23/IL-23R.

На фиг. 11B показано, что антитела против IL-23p195040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} по этому изобретению не блокируют нормальное связывание IL-23/IL-12Rβ1.

На фиг. 11C показано, что антитела против IL-23p195040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} по этому изобретению не ингибируют связывание IL-12 с IL-12Rβ1-Fc.

На фиг. 12 показано, что антитела против IL-23p195040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} по этому изобретению не ингибируют индуцируемую IL-12 продукцию INFγ из клеток NK92MI.

На фиг. 13 показано, что антитела против IL-23p195040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} по этому изобретению ингибируют опосредуемую рекомбинантным hrIL-23 продукцию IL-17.

На фиг. 14 показано, что антитела против IL-23p195040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} по этому изобретению ингибируют опосредуемую нативным hrIL-23 продукцию IL-17.

На фиг. 15 показано, что антитела против IL-23p195040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} по этому изобретению ингибируют опосредуемую нативным IL-23 яванской макаки продукцию IL-17.

На фиг. 16A показано, что антитела против IL-23p195040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} по этому изобретению и mAb23A конкурируют за связывание IL-23 с иммобилизованным mAb23A.

На фиг. 16B показано, что антитела против IL-23p195040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} по этому изобретению и, в меньшей степени, mAb23A конкурируют за связывание IL-23 с иммобилизованным mAb5040^{Q/EV}.

На фиг. 16C показано, что антитела против IL-23p195040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} по этому изобретению и mAb23A конкурируют за связывание IL-23 с иммобилизованным mAb3759^{EQ/QS}.

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к выделенным, рекомбинантным и/или синтетическим антителам против IL-23p19, включая, но не ограничиваясь ими, антиидиотипические антитела млекопитающих (например, человека) против IL-23p19 к ним, а также к композициям и кодирующим молекулам нуклеиновых кислот, содержащим по меньшей мере один полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере одно антитело против IL-23p19 или антиидиотипическое антитело. Кроме того, настоящее изобретение относится, но не ограничивается ими, к способам получения и применения таких нуклеиновых кислот и антител, и антиидиотипических антител, в том числе к диагностическим и терапевтическим композициям, способам и устройствам.

Как используют в настоящем документе, "антитело против IL-23p19", "антитело к IL-23p19", "участок антитела против IL-23p19" или "фрагмент антитела против IL-23p19" и/или "вариант антитела против IL-23p19" и т.п. включает любой белок или пептид, содержащий молекулу, которая содержит по меньшей мере часть молекулы иммуноглобулина, такую как, но не ограничиваясь ими, по меньшей мере один определяющий комплементарный участок (CDR) тяжелой или легкой цепи или его связывающий лиганд участок, вариабельный участок тяжелой цепи или легкой цепи, константный участок тяжелой цепи или легкой цепи, каркасная область, или их любой участок, или по меньшей мере один участок рецептора для IL-23 или связывающего белка, который может быть встроен в антитело по настоящему изобретению. Такое антитело необязательно дополнительно воздействует на специфичный лиганд, например, но не ограничиваясь этим, таким образом, что такое антитело модулирует, снижает, повышает, осуществляет антагонизм, осуществляет агонизм, смягчает, ослабляет, блокирует, ингибирует, устраняет и/или предотвращает по меньшей мере один вид активности IL-23 или его связывание или один вид активности рецептора для IL-23 или его связывание *in vitro*, *in situ* и/или *in vivo*. В качестве неограничивающего примера пригодное антитело против IL-23p19, определенный участок или вариант по настоящему изобретению могут связывать по меньшей мере одну молекулу IL-13 или ее определенные участки, варианты или домены. Пригодное антитело против IL-23p19, определенный участок или вариант также необязательно могут воздействовать по меньшей мере на один вид активности или функцию IL-23p19, такие как, но не ограничиваясь ими, синтез РНК, ДНК или белка, высвобождение IL-23, передача сигнала рецептора для IL-23, расщепление мембранного IL-23, активность IL-23, продукция и/или синтез IL-23.

Кроме того, подразумевают, что термин "антитело" включает антитела, их фрагменты расщепления, определенные участки и варианты, включающие, но не ограничивающиеся ими, миметики антител или содержащие участки антител, которые имитируют структуру и/или функцию антитела или определенно-

го его фрагмента или участка, включая, но не ограничиваясь ими, одноцепочечные антитела, антитела из одного домена и их фрагменты. Функциональные фрагменты включают антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с IL-23p19 человека. Например, к этому изобретению относятся фрагменты антител, способные связываться с IL-23p19 или его участками, включая, но не ограничиваясь ими, фрагменты Fab (например, посредством расщепления папаином), Fab' (например, посредством расщепления пепсином или частичного восстановления) и F(ab')₂ (например, посредством расщепления пепсином), fabb (например, посредством расщепления плазмином), pFc' (например, посредством расщепления пепсином или плазмином), Fd (например, посредством расщепления пепсином, частичного восстановления и повторной агрегации), Fv или scFv (например, посредством способов молекулярной биологии) (см., например, Colligan, Immunology, выше).

Такие фрагменты можно получать ферментативным расщеплением, синтетическими или рекомбинантными способами, которые известны в данной области и/или как описано в настоящем документе. Также антитела можно получать в виде многообразных укороченных форм с использованием генов антител, в которые встроены один или несколько стоп-кодонов выше природного стоп-кодона. Например, можно сконструировать комбинированный ген, кодирующий участок тяжелой цепи F(ab')₂, включающий последовательности ДНК, кодирующие домен C_H1 и/или шарнирную область тяжелой цепи. Различные участки антител можно соединять вместе химически посредством общепринятых способов их или можно получать в виде непрерывного белка с использованием способов генетической инженерии.

Как используют в настоящем документе, подразумевают, что термин "антитело человека" включает антитела, имеющие переменные и константные участки, образованные из близко сходных последовательностей иммуноглобулинов эмбрионального типа человека. Антитела человека по этому изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов эмбрионального типа (например, мутации, внесенные случайным или сайт-направленным мутагенезом *in vitro* или посредством соматической мутации *in vivo*). Таким образом, как используют в настоящем документе, термин "антитело человека" относится к антителу, в котором, по существу, каждая часть белка (например, CDR, каркасная область, домены C_L, C_H (например, C_H1, C_H2, C_H3), шарнирная область (V_L; V_H)) является, по существу, сходной с антителом человека эмбрионального типа. Антитела человека классифицируют на группы на основе сходства их аминокислотных последовательностей, см., например, <http://people.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s/>. Таким образом, с использованием поиска сходства последовательностей можно выбрать антитело со сходной линейной последовательностью в качестве матрицы для создания "гуманизированных антител".

"Гуманизация" (также называемая перестройкой или пересадкой CDR) в настоящее время является общепринятым способом снижения иммуногенности моноклональных антител (mAb) из ксеногенетических источников (обычно грызунов) и улучшения эффекторных функций (ADCC, активация комплемента, связывание C1q). Сконструированное mAb получают с использованием способов молекулярной биологии, однако простая пересадка CDR определяющих комплементарность участков (CDR) грызунов в человеческие каркасные области часто приводит к потере аффинности связывания и/или специфичности исходного mAb. В целях гуманизации антитела конструкция гуманизированного антитела включает изменения, такие как консервативные аминокислотные замены в остатках CDR и обратная замена остатков с mAb грызуна на каркасные области человека (обратные мутации). Положения можно определить и идентифицировать сравнением последовательностей для структурного анализа или анализом модели гомологии 3D-структуры переменных участков. В процессе созревания аффинности совсем недавно использовали фаговые библиотеки для варьирования аминокислот в выбранных положениях. Аналогично использовали множество подходов для выбора наиболее пригодных каркасных областей человека для пересадки в них CDR грызунов. По мере возрастания совокупности данных об известных параметрах для структур антител повышается детализация и уточнение этих способов. Можно использовать консенсусные или эмбриональные последовательности из отдельного антитела или фрагменты каркасных последовательностей в каждом переменном участке легкой или тяжелой цепи из нескольких различных mAb. Другим подходом к гуманизации является модификация только поверхностных остатков последовательностей грызунов остатками, наиболее часто встречающимися в mAb человека, и он называется "изменением поверхности" или "гиперхимеризацией". Известные последовательности Ig описаны, например,

www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi;
www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html;
www.kabatdatabase.com/top.html;
www.antibodyresource.com/onlinecomp.html;
www.appliedbiosystems.com; www.biodesign.com;
antibody.bath.ac.uk; www.unizh.ch; www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s/;
 Kabat et al, Sequences of Proteins of Immunological Interest,
 U.S. Dept. Health (1983),

все из которых включены в настоящий документ в качестве ссылок в полном объеме. Часто антитело человека или гуманизированное антитело является, по существу, неиммуногенным у человека.

Аналогично антителами, обозначаемыми как антитела приматов (обезьяны, бабуина, шимпанзе и т.д.), грызунов (мыши, крысы, кролика, морской свинки, хомяка и т.п.) и других млекопитающих, обозначают такие антитела, специфичные для вида, подрода, рода, подсемейства и семейства. Кроме того, химерные антитела могут включать любое сочетание из указанных выше антител. Такие изменения или отклонения необязательно и предпочтительно сохраняют или снижают иммуногенность у человека или других видов по сравнению с немодифицированными антителами. Таким образом, антитело человека отличается от химерного или гуманизированного антитела.

Следует отметить, что антитело человека можно получать с помощью не относящегося к человеку животного или прокариотической или эукариотической клетки, которые способны экспрессировать функционально перестроенные гены иммуноглобулина человека (например, тяжелую цепь и/или легкую цепь). Кроме того, когда антитело человека представляет собой одноцепочечное антитело или антитело с одним доменом, оно может содержать линкерный пептид, который отсутствует в природных антителах человека. Например, Fv может содержать линкерный пептид, такой как от двух до приблизительно восьми остатков глицина или других аминокислотных остатков, которые соединяют переменный участок тяжелой цепи и переменный участок легкой цепи. Такие линкерные пептиды рассматривают как пептиды человеческого происхождения.

Также можно использовать биспецифичные, гетероспецифичные, гетероконъюгированные или сходные антитела, которые представляют собой моноклональные антитела, предпочтительно антитела человека или гуманизированные антитела, которые обладают специфичностью связывания в отношении по меньшей мере двух различных антигенов. В данном случае, один из видов специфичности связывания представляет собой специфичность связывания в отношении по меньшей мере одной белковой субъединицы IL-23p19, а другой представляет собой специфичность связывания в отношении любого другого антигена. Способы получения биспецифичных антител известны в данной области. Обычно рекомбинантная продукция биспецифичных антител основана на коэкспрессии двух пар тяжелых цепей-легких цепей иммуноглобулина, где две тяжелые цепи обладают различными видами специфичности (Milstein and Cuellar, Nature 305:537 (1983)). Вследствие случайной сборки тяжелых и легких цепей иммуноглобулина эти гибридомы (квадромы) продуцируют потенциальную смесь из 10 различных молекул антител, где только одна из них обладает правильной биспецифичной структурой. Очистку требуемой молекулы обычно проводят посредством стадий аффинной хроматографии. Сходные способы описаны, например, в WO 93/08829, патентах США №№ 6210668, 6193967, 6132992, 6106833, 6060285, 6037453, 6010902, 5989530, 5959084, 5959083, 5932448, 5833985, 5821333, 5807706, 5643759, 5601819, 5582996, 5496549, 4676980, WO 91/00360, WO 92/00373, EP 03089, Trauneker et al., EMBO J. 10:3655 (1991), Suresh et al., Methods in Enzymology 121:210 (1986), все из которых включены в настоящий документ в полном объеме.

Антитела против IL-23p19, пригодные в способах и композициях по настоящему изобретению, необязательно могут характеризоваться высокой аффинностью связывания с IL-23p19 и необязательно и предпочтительно обладают низкой токсичностью. В частности, для настоящего изобретения являются пригодными антитело, определенный фрагмент или вариант по этому изобретению, где отдельные компоненты, такие как переменный участок, константный участок и каркасная область, отдельно и/или совместно, необязательно и предпочтительно обладают низкой иммуногенностью. Антитела, которые можно использовать в соответствии с этим изобретением, необязательно характеризуются способностью в отношении лечения ими пациентов в течение длительных периодов времени с поддающимся определению уменьшением симптомов и низкой и/или приемлемой токсичностью. Низкая или приемлемая иммуногенность и/или высокая аффинность, а также другие пригодные свойства могут приводить к достижению терапевтических результатов. В настоящем документе "низкую иммуногенность" определяют как возникновение поддающихся титрованию уровней антител к антителу против IL-23p19 у пациентов, которых лечили антителом против IL-23p19, встречающееся менее чем у 25% пациентов, которых лечили, предпочтительно менее чем у 10% пациентов, которых лечили рекомендованной дозой в течение рекомендованного курса лечения в процессе периода лечения.

Выделенные нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению можно использовать для продукции по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 или его определенного варианта, которые можно использовать для определения эффекта в клетке, ткани, органе или у животного (в том числе млекопитающих и человека), для диагностики, мониторинга, модулирования, лечения, смягчения, способствования предотвращению заболеваемости или уменьшения симптомов по меньшей мере одного связанного с IL-23 состояния, выбранного, но не ограничивающегося ими, по меньшей мере из одного из иммунного нарушения или заболевания, сердечно-сосудистого нарушения или заболевания, инфекционного, злокачественного и/или неврологического нарушения или заболевания либо другого известного или описанного связанного с IL-23 состояния.

Такой способ может включать введение эффективного количества композиции или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно антитело против IL-23p19, в клетку, ткань, орган, животному или пациенту, нуждающемуся в таком модулировании, лечении, смягчении, профилактике или снижении симптомов, эффектов или механизмов. Эффективное количество может включать количе-

ство, составляющее приблизительно от 0,001 до 500 мг/кг при однократном (например, болюсном), многократном или постоянном введении, или количество для достижения концентрации в сыворотке 0,01-5000 мкг/мл сыворотки при однократном, многократном или постоянном введении, или любой эффективный диапазон или значение в этом диапазоне, как осуществляют и определяют с использованием известных способов, как описано в настоящем документе или известно в данной области.

Антитела по настоящему изобретению - продукция и получение.

По меньшей мере одно антитело против IL-23p19 по настоящему изобретению необязательно можно продуцировать с помощью клеточной линии, смешанной клеточной линии, иммортализованной клетки или клональной популяции иммортализованных клеток, которые хорошо известны в данной области; см., например, Ausubel et al., ed., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc., NY, (1987-2001); Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd Edition, Cold Spring Harbor, NY (1989); Harlow and Lane, *antibodies, a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor, NY (1989); Colligan et al., eds., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, Inc., NY (1994-2001); Colligan et al., *Current Protocols in Protein Science*, John Wiley & Sons, NY, (1997-2001).

Антитела, специфичные к белкам IL-23p19 человека или их фрагментам, можно получать из рекомбинантных библиотек антител человека с использованием пригодного антигена, такого как выделенный белок IL-23p19 и/или его часть (включая синтетические молекулы, такие как синтетические пептиды). Другие специфичные или общие антитела, включая, но не ограничиваясь ими, антитела млекопитающих, можно индуцировать аналогичным образом. Получение антигенов и выделение антител из библиотек человека можно проводить с использованием любого пригодного способа.

В одном подходе рекомбинантное антитело получают посредством фагового дисплея с использованием библиотек антител (Hoogenboom H.R. Overview of antibody phage-display technology and its applications. *Methods in Molecular Biology*. 178:1-37, 2002). В предпочтительном подходе рекомбинантный Fab человека выделяют из библиотеки HuCal Gold™, разработанной MorphoSys, AG (Kretzschmar, 2002), а затем повышают его активность посредством кассетного разнообразия CDR (Knappik et al., 2000, Krebs et al., 2001).

Рекомбинантные антитела человека, выделенные из библиотек фагового дисплея, можно конструировать, заменяя определенные остатки конкретными аминокислотами, соответствующими консенсусным или специфичным последовательностям антител человека. Эти последовательности идентифицируют сравнением с базами данных известных антител человека эмбрионального типа или подвергшихся реаранжировке антител.

Известные последовательности Ig человека описаны, например,

www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi;
www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast; www.atcc.org/phage/hdb.html;
www.rfffc-cpe.cam.ac.uk/ALIGNMENTS.php;
www.kabatdatabase.com/top.html;
ftp.ncbi.nlm.nih.gov/repository/kabat; www.imgt.cines.fr.8104/;
www.biochem.unizh.ch/antibody/index.html; www.sciquest.com;
www.abcam.com; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html;
www.public.iastate.edu/~pedro/research_tools.html;
www.whfreeman.com/immunology/CH05/kuby05.htm;
www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab;
www.path.cam.ac.uk/~mrc7/mikeimages.html;
mcb.harvard.edu/BioLinks/Immunology.html;
www.immunologylink.com; pathbox.wustl.edu/~hcenter/index.html;
www.appliedbiosystems.com; www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody;
www.m.ehime-u.ac.jp/~yasuhito/Elisa.html; www.biodesign.com;
www.cancerresearchuk.org; www.biotech.ufl.edu; www.isac-net.org;
baserv.uci.kun.nl/~jraats/linksl.html; www.recab.uni-hd.de/immuno.bme.nwu.edu;
www.mrc-cpe.cam.ac.uk;
www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html; http://www.bioinf.org.uk/abs;
антитело.bath.ac.uk; www.unizh.ch;
www.cryst.bbk.ac.uk/~ubcg07s;
www.nimr.mrc.ac.uk/CC/caawg/caawg.html;
www.path.cam.ac.uk/~rnrc7/humanisation/TAHHP.html;
www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html;
www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.jerini.de;
Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*,
U.S. Dept. Health (1983),

все из которых включены в настоящий документ в качестве ссылок в полном объеме.

Такие замененные аминокислоты можно использовать для снижения иммуногенности или снижения, усиления или модификации связывания, аффинности, скорости ассоциации, скорости диссоциации, авидности, специфичности, времени полужизни или любого другого пригодного свойства, как известно в

данной области. Как правило, остатки CDR прямо и наиболее существенно вовлечены во влияние на связывание антигена. Необязательно, антитела можно конструировать с сохранением высокой аффинности к антигену и других полезных биологических свойств. Для достижения этой цели антитела человека необязательно можно получать посредством процесса анализа исходных последовательностей и различных концептуальных сконструированных продуктов с использованием трехмерных моделей исходных, сконструированных и человеческих последовательностей. Трехмерные модели иммуноглобулинов широко доступны и известны специалистам в данной области. Доступными являются компьютерные программы, которые иллюстрируют и воспроизводят возможные трехмерные конформационные структуры выбранных последовательностей иммуноглобулинов-кандидатов. Исследование этих воспроизведенных данных дает возможность анализа вероятной роли остатков в функционировании последовательности иммуноглобулина-кандидата, т.е. анализа остатков, которые влияют на способность иммуноглобулина-кандидата связывать свой антиген. Таким образом, остатки можно выбирать и комбинировать из исходных и эталонных последовательностей, чтобы достигать требуемого свойства антитела, такого как аффинность к антигену(ам)-мишени. Альтернативно или дополнительно указанным выше способам, конструирование можно проводить эмпирически с помощью кассетного разнообразия CDR и выбора по требуемой активности, таких как описано для системы MorphoSys HuCAL (Knappik et al., 2000, Krebs et al., 2001).

Кроме того, антитело против IL-23p19 по настоящему изобретению может содержать каркасную область легкой цепи человека эмбрионального типа. В конкретных вариантах осуществления последовательность эмбрионального типа легкой цепи выбрана из человеческих последовательностей VK, включая, но не ограничиваясь ими, A1, A10, A11, A14, A17, A18, A19, A2, A20, A23, A26, A27, A3, A30, A5, A7, B2, B3, L1, L10, L11, L12, L14, L15, L16, L18, L19, L2, L20, L22, L23, L24, L25, L4/18a, L5, L6, L8, L9, O1, O11, O12, O14, O18, O2, O4 и O8. В определенных вариантах осуществления эта каркасная область легкой цепи человека эмбрионального типа выбрана из V1-11, V1-13, V1-16, V1-17, V1-18, V1-19, V1-2, V1-20, V1-22, V1-3, V1-4, V1-5, V1-7, V1-9, V2-1, V2-11, V2-13, V2-14, V2-15, V2-17, V2-19, V2-6, V2-7, V2-8, V3-2, V3-3, V3-45, V4-1, V4-2, V4-3, V4-4, V4-6, V5-1, V5-2, V5-4 и V5-6; см. PCT WO 2005/005604 для описания различных последовательностей эмбрионального типа.

В других вариантах осуществления антитело против IL-23 по настоящему изобретению может содержать каркасную область тяжелой цепи человека эмбрионального типа. В конкретных вариантах осуществления эта каркасная область тяжелой цепи человека эмбрионального типа выбрана из VH1-18, VH1-2, VH1-24, VH1-3, VH1-45, VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH1-8, VH2-26, VH2-5, VH2-70, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-7, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH3-9, VH4-28, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-4, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1 и VH7-81; см. PCT WO 2005/005 604 для описания различных последовательностей эмбрионального типа.

В конкретных вариантах осуществления вариационный участок легкой цепи и/или вариационный участок тяжелой цепи содержит каркасную область или по меньшей мере часть каркасной области (например, содержащую 2 или 3 субфрагмента, таких как FR2 и FR3). В определенных вариантах осуществления, по меньшей мере, FRL1, FRL2, FRL3 или FRL4 являются полностью человеческими. В других вариантах осуществления, по меньшей мере, FRH1, FRH2, FRH3 или FRH4 являются полностью человеческими. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, FRL1, FRL2, FRL3 или FRL4 представляют собой последовательности эмбрионального типа (например, эмбрионального типа человека) или содержат консенсусные последовательности человека для определенной каркасной области (широко доступные из источников известных последовательностей Ig человека, описанных выше). В других вариантах осуществления, по меньшей мере, FRH1, FRH2, FRH3 или FRH4 представляют собой последовательности эмбрионального типа (например, эмбрионального типа человека) или содержат консенсусные последовательности человека для определенной каркасной области. В предпочтительных вариантах осуществления каркасная область представляет собой полностью человеческую каркасную область.

Конструирование антител по настоящему изобретению можно проводить с использованием любого известного способа, такого как, но не ограничиваясь ими, способы, описанные в Winter (Jones et al., Nature 321:522 (1986), Riechraann et al., Nature 332:323 (1988), Verhoeven et al., Science 239:1534 (1988), Sims et al., J. Immunol. 151: 2296 (1993), Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901 (1987), Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285 (1992), Presta et al., J. Immunol. 151:2623 (1993), патентах США №№ 5723323, 5976862, 5824514, 5817483, 5814476, 5763192, 5723323, 5766886, 5714352, 6204023, 6180370, 5693762, 5530101, 5585089, 5225539, 4816567, PCT: US 98/16280, US 96/18978, US 91/09630, US 91/05939, US 94/01234, GB 89/01334, GB 91/01134, GB 92/01755, WO 90/14443, WO 90/14424, WO 90/14430, EP 229246, все из которых включены в настоящий документ в качестве ссылок в полном объеме, включая приведенные в них ссылки.

В определенных вариантах осуществления антитело содержит измененный (например, мутантный) Fc-участок. Например, в некоторых вариантах осуществления Fc-участок изменен для снижения или повышения эффекторных функций антитела. В некоторых вариантах осуществления Fc-участок представляет собой изотип, выбранный из IgM, IgA, IgG, IgE или другого изотипа.

Альтернативно или дополнительно, может быть полезным комбинирование модификаций аминокислот

кислот с одной или несколькими дополнительными модификациями аминокислот, которые изменяют связывание C1q и/или функцию комплементзависимой цитотоксичности Fc-участка связывающей IL-23p19 молекулы. Представляющий особый интерес исходный полипептид может представлять собой полипептид, который связывается с C1q и проявляет комплементзависимую цитотоксичность (CDC).

Полипептиды с предварительно существующей активностью в отношении связывания с C1q, кроме того, необязательно обладающие способностью принимать участие в CDC, можно модифицировать, чтобы один или оба из этих видов активности усиливались. Модификации аминокислот, которые приводят к изменению C1q и/или модифицируют его функцию комплементзависимой цитотоксичности, описаны, например, в WO 0042072, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

Как описано выше, можно сконструировать Fc-участок антитела против IL-23p19 по настоящему изобретению с измененной эффекторной функцией, например, посредством модификации связывания C1q и/или связывания FcγR и, таким образом, изменения активности в отношении комплементзависимой цитотоксичности (CDC) и/или активности в отношении антителозависимой клеточно-опосредуемой цитотоксичности (ADCC). "Эффекторные функции" отвечают за активацию или снижение биологической активности (например, у субъекта). Примеры эффекторных функций включают, но не ограничиваются ими, связывание C1q; комплементзависимую цитотоксичность (CDC); связывание Fc-рецептора; антителозависимую цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; снижение активности рецепторов клеточной поверхности (например, В-клеточного рецептора; BCR) и т.д. Для таких эффекторных функций может быть необходимым, чтобы Fc-участок был объединен со связывающим доменом (например, варибельным доменом антитела) и их можно оценивать с использованием различных способов анализа (например, способов анализа связывания Fc, способов анализа ADCC, способов анализа CDC и т.д.).

Например, можно получить вариант Fc-участка антитела против IL-23p19 с повышенным связыванием C1q и с повышенным связыванием FcγRIII (например, обладающий повышенной активностью в отношении ADCC и повышенной активностью в отношении CDC). Альтернативно, если необходимо снизить или устранить эту эффекторную функцию, можно сконструировать вариант Fc-участка со сниженной активностью в отношении CDC и/или со сниженной активностью в отношении ADCC. В других вариантах осуществления можно повысить только один из этих видов активности и, необязательно, также снизить другой вид активности (например, получить вариант Fc-участка с повышенной активностью в отношении ADCC, но со сниженной активностью в отношении CDC, и наоборот).

Также в конструируемые молекулы можно вносить мутации для изменения их взаимодействия с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) и улучшения их фармакокинетических свойств. Описана коллекция Fc-вариантов человека с повышенным связыванием с FcRn (Shields et al., (2001) High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for FcγRI, FcγRII, FcγRIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the FcγR, J. Biol. Chem. 276:6591-6604).

Другой тип аминокислотных замен способствует изменению паттерна гликозилирования Fc-участка антитела человека против IL-23p19. Гликозилирование Fc-участка, как правило, является либо N-связанным, либо O-связанным. N-связанное гликозилирование относится к присоединению углеводной группы к боковой цепи остатка аспарагина. O-связанное гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксикарбонильной группе, наиболее часто к серину или треонину, хотя также можно использовать 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин. Распознаваемые последовательности для ферментативного присоединения углеводной группы к пептидным последовательностям с боковой цепью аспарагина представляют собой аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X представляет собой любую аминокислоту, за исключением пролина. Таким образом, наличие любой из этих пептидных последовательностей в полипептиде формирует потенциальный участок гликозилирования.

Паттерн гликозилирования можно изменять, например, удалением одного или нескольких участков гликозилирования, находящихся в полипептиде, и/или добавлением одного или нескольких участков гликозилирования, которые отсутствуют в полипептиде. Добавление участков гликозилирования к Fc-участку антитела человека против IL-23p19 удобно проводить посредством изменения аминокислотной последовательности, чтобы она содержала одну или несколько из описанных выше трипептидных последовательностей (для участка N-гликозилирования).

Иллюстративный вариант по гликозилированию обладает аминокислотной заменой остатка Asn 297 тяжелой цепи. Изменение также можно проводить добавлением одного или нескольких остатков серина или треонина к последовательности исходного полипептида (для участков O-гликозилирования) или его заменой. Кроме того, замена Asn 297 на Ala может привести к удалению одного из участков гликозилирования.

В определенных вариантах осуществления антитело человека против IL-23p19 по настоящему изобретению экспрессируют в клетках, которые экспрессируют бета-(1,4)-N-ацетилглюкозаминилтрансферазу III (GnT III), чтобы GnT III присоединяла GlcNAc к антителу человека против IL-23p19. Способы продукции антител таким образом представлены в WO/9954342, WO/03011878, патентной заявке 20030003097A1 и в Umana et al., Nature Biotechnology, 17:176-180, Feb.

1999.

Скрининг антител в отношении специфичного связывания со сходными белками или фрагментами удобно проводить с использованием библиотек пептидного дисплея. Этот способ включает скрининг крупных коллекций пептидов в отношении отдельных членов, обладающих требуемой функцией или структурой. Скрининг антител в библиотеках пептидного дисплея хорошо известен в данной области. Длина воспроизводимых пептидных последовательностей может составлять от 3 до 5000 или более аминокислот, часто длина составляет 5-100 аминокислот и часто длина составляет приблизительно от 8 до 25 аминокислот. В дополнение к способам получения пептидных библиотек прямым химическим синтезом описано несколько способов рекомбинантных ДНК. Один тип включает воспроизведение пептидной последовательности на поверхности бактериофага или клетки. Каждый бактериофаг или клетка содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую конкретную подлежащую воспроизведению пептидную последовательность. Такие способы описаны в патентных заявках РСТ №№ 91/17271, 91/18980, 91/19818 и 93/08278.

Другие системы для получения библиотек пептидов обладают признаками как химического синтеза, так и рекомбинантных способов *in vitro*; см. публикации патентных заявок РСТ №№ 92/05258, 92/14843 и 96/19256; см. также патенты США №№ 5658754 и 5643768. Библиотеки пептидного дисплея, векторы и наборы для скрининга коммерчески доступны у таких поставщиков, как Invitrogen (Carlsbad, CA) и Cambridge antibody Technologies (Cambridgeshire, UK); см., например, патенты США №№ 4704692, 4939666, 4946778, 5260203, 5455030, 5518889, 5534621, 5656730, 5763733, 5767260, 5856456, выданные Enzon; 5223409, 5403484, 5571698, 5837500, выданные Dyax, 5427908, 5580717, выданные Affymax; 5885793, выданный Cambridge antibody Technologies; 5750373, выданный Genentech, 5618920, 5595898, 5576195, 5698435, 5693493, 5698417, выданные Xoma, Colligan, выше; Ausubel, выше или Sambrook, выше.

Также антитела по настоящему изобретению можно получать с использованием по меньшей мере одной нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело против IL-23p19, для создания трансгенных животных или млекопитающих, таких как козы, коровы, лошади, овцы, кролики и т.п., которые продуцируют такие антитела в их молоке. Таких животных можно создавать с использованием известных способов; см., например, но не ограничиваясь ими, патенты США №№ 5827690; 5849992; 4873316; 5849992; 5994616; 5565362; 5304489 и т.п., все из которых включены в настоящий документ в качестве ссылок в полном объеме.

Антитела по настоящему изобретению, кроме того, можно получать с использованием по меньшей мере одной нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело против IL-23p19, для получения трансгенных растений и культивируемых клеток растений (например, но не ограничиваясь ими, табака и маиса), которые продуцируют такие антитела, определенные участки или варианты в отделах растений или в клетках, культивируемых из них. В качестве неограничивающего примера трансгенные листья табака, экспрессирующие рекомбинантные белки, успешно использовали для получения крупных количеств рекомбинантных белков, например, с использованием индуцибельного промотора; см., например, Cramer et al., *Curr. Top. Microbol. Immunol.* 240:95-118 (1999) и ссылки, приведенные в ней. Также трансгенный маис использовали для экспрессии на коммерческих уровнях продукции белков млекопитающих с биологической активностью, эквивалентных белкам, которые получают в других рекомбинантных системах или очищают из природных источников; см., например, Hood et al., *Adv. Exp. Med. Biol.* 464:127-147 (1999) и ссылки, приведенные в ней. Антитела, в том числе фрагменты антител, такие как одноцепочечные антитела (scFv), также продуцировали в больших количествах из семян трансгенных растений, в том числе из семян растений и из клубней картофеля; см., например, Conrad et al., *Plant Mol. Biol.* 38:101-109 (1998) и ссылки, приведенные в ней. Таким образом, антитела по настоящему изобретению также можно получать с использованием трансгенных растений в соответствии с известными способами; см. также, например, Fischer et al., *Biotechnol. Appl. Biochem.* 30:99-108 (Oct., 1999), Ma et al., *Trends Biotechnol.* 13:522-7 (1995), Ma et al., *Plant Physiol.* 109:341-6 (1995), Whitelam et al., *Biochem. Soc. Trans.* 22:940-944 (1994) и ссылки, приведенные в них.

Антитела по этому изобретению могут связывать IL-23p19 человека с аффинностью (K_D), находящейся в широком диапазоне. В предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере одно mAb человека по настоящему изобретению необязательно может связывать IL-23p19 человека с высокой аффинностью. Например, mAb человека или другое mAb может связывать IL-23p19 человека с K_D , равной или меньшей чем приблизительно 10^{-7} М, такой как, но не ограничиваясь ими, $0,1-9,9$ (или любой диапазон или значение внутри этого диапазона) $\times 10^{-7}$, 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 10^{-13} , 10^{-14} 10^{-15} или любой диапазон или значение внутри этого диапазона, как определяют посредством поверхностного плазмонного резонанса или способа Кинеха, как применяют специалисты в данной области. В одном варианте осуществления антитела по этому изобретению связывают IL-23p19 человека с K_D между приблизительно 4 и приблизительно 4400 пМ.

Аффинность или avidность антитела по отношению к антигену можно определять экспериментально с использованием любого пригодного способа (см., например, Berzofsky, et al., "Antibody-Antigen Interactions", в *Fundamental Immunology*, Paul, W.E., Ed., Raven Press: New York, NY (1984), Kuby, Janis Im-

munology, W.H. Freeman and Company: New York, NY (1992) и способы, описанные в них). Измеренная аффинность конкретного взаимодействия антитело-антиген может варьировать при измерении в различных условиях (например, концентрация соли, pH). Таким образом, измерения аффинности и других параметров связывания антигена (например, K_D , K_{on} , K_{off}) предпочтительно проводят в стандартных растворах антитела и антигена и стандартном буфере, таком как буфер, описанный в настоящем документе.

Конкурентные анализы можно проводить с антителом по настоящему изобретению в целях определения белков, антител и других антагонистов, которые конкурируют за связывание IL-23p19 с антителом по настоящему изобретению и/или обладают общим участком эпитопа. Эти анализы, как хорошо известно специалистам в данной области, оценивают конкуренцию между антагонистами или лигандами за ограниченное количество участков связывания на белке, например, p19. Белок и/или антитело иммобилизуют или переводят в нерастворимую форму до или после конкуренции и образец, связанный с субъединицей p19, отделяют от несвязанного образца, например, отстаиванием (где белок/антитело были предварительно переведены в нерастворимую форму) или центрифугированием (где белок/антитело осаждали после конкурентной реакции). Также конкурентное связывание можно определять по наличию изменения функции посредством связывания или отсутствия связывания антитела с белком, например, по наличию ингибирования или усиления ферментативной активности, например, метки. Можно использовать ELISA и другие функциональные способы анализа, как хорошо известно в данной области.

Определенные варианты осуществления антител против IL-23p19 по этому изобретению имеют последовательности, представленные в таблицах последовательностей ниже. Например, антитело против IL-23p19 по этому изобретению обладает последовательностями одного из CDR1 легкой цепи SEQ ID NO: 46-51; последовательностями одного из CDR2 легкой цепи SEQ ID NO: 52-57; последовательностями одного из CDR3 легкой цепи SEQ ID NO: 58-79; последовательностями одного из CDR1 тяжелой цепи SEQ ID NO: 1-6; последовательностями одного из CDR2 тяжелой цепи SEQ ID NO: 7-39 и 146 и/или последовательностями одного из CDR3 тяжелой цепи SEQ ID NO: 40-45.

Молекулы нуклеиновых кислот.

С использованием представленной в настоящем документе информации, например, последовательностей нуклеотидов, кодирующих по меньшей мере 70-100% смежных аминокислот по меньшей мере одного из вариабельных участков легкой цепи антител по этому изобретению (например, SEQ ID NO: 136-138 и 142-144) и по меньшей мере одного из вариабельных участков тяжелой цепи антител по этому изобретению (например, SEQ ID NO: 133-135 и 139-141), их определенных фрагментов, вариантов или консенсусных последовательностей, или депонированного вектора, содержащего по меньшей мере одну из этих последовательностей, можно получать молекулу нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, кодирующую по меньшей мере одно антитело против IL-23p19 с использованием способов, описанных в настоящем документе или известных в данной области.

Молекулы нуклеиновых кислот по настоящему изобретению могут находиться в форме РНК, такой как мРНК, гяРНК, тРНК или любая другая форма, или в форме ДНК, включая, но не ограничиваясь ими, кДНК и геномную ДНК, получаемых клонированием или синтетическим способом продукции либо любым их сочетанием. ДНК может представлять собой трехцепочечную, двухцепочечную или одноцепочечную ДНК или любое их сочетание. Любой участок по меньшей мере одной цепи ДНК или РНК может представлять собой кодирующую цепь, также известную как смысловая цепь, или он может представлять собой некодирующую цепь, также называемую антисмысловой цепью.

Выделенные молекулы нуклеиновых кислот по настоящему изобретению могут включать молекулы нуклеиновых кислот, содержащие открытую рамку считывания (ORF), необязательно с одним или несколькими интронами, например, но не ограничиваясь ими, по меньшей мере для одного определенного участка по меньшей мере одного CDR, такого как CDR1, CDR2 и/или CDR3 по меньшей мере одной легкой цепи (например, SEQ ID NO: 46-51, 52-57 или 58-79) или по меньшей мере одной тяжелой цепи (например, SEQ ID NO: 1-6, 7-39 или 40-45); молекулы нуклеиновых кислот, содержащие кодирующую последовательность для антитела против IL-23p19 или вариабельного участка (например, вариабельных участков легкой цепи SEQ ID NO: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 и 128-132 и вариабельных участков тяжелой цепи SEQ ID NO: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 и 147); и молекулы нуклеиновых кислот, которые содержат нуклеотидную последовательность, по существу, отличающуюся от нуклеотидных последовательностей, описанных выше, но которая, тем не менее, вследствие вырожденности генетического кода кодирует по меньшей мере одно антитело против IL-23p19, как описано в настоящем документе и/или известно в данной области. Безусловно, генетический код хорошо известен в данной области. Таким образом, получение вырожденных вариантов нуклеиновых кислот, которые кодируют специфичные антитела против IL-23p19 по настоящему изобретению, является обычной задачей для специалиста в данной области; см., например, Ausubel, et al., выше, и такие варианты нуклеиновых кислот относятся к настоящему изобретению.

Как указано в настоящем документе, молекулы нуклеиновых кислот по настоящему изобретению, которые содержат нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело против IL-23p19, могут включать, но не ограничиваясь ими, молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие аминокислотную последовательность фрагмента антитела отдельно; кодирующую последовательность для целого антитела или его участка;

кодирующую последовательность для антитела, фрагмента или участка, а также дополнительные последовательности, такие как кодирующая последовательность по меньшей мере для одного сигнального лидерного или слитого пептида с наличием или отсутствием вышеупомянутых дополнительных кодирующих последовательностей, таких как по меньшей мере один интрон, совместно с дополнительными некодирующими последовательностями, включая, но не ограничиваясь ими, некодирующие 5'- и 3'-последовательности, такие как транскрибируемые нетранслируемые последовательности, которые участвуют в транскрипции, процессинге мРНК, включая сигналы сплайсинга и полиаденилирования (например, связывание рибосом и стабилизация мРНК); дополнительную кодирующую последовательность, которая кодирует дополнительные аминокислоты, такие как аминокислоты, которые обеспечивают дополнительную функциональность. Таким образом, кодирующая антитело последовательность может быть слитой с маркерной последовательностью, кодирующей пептид, который облегчает очистку слитого антитела, содержащего фрагмент или участок антитела.

Полинуклеотиды, селективно гибридизующиеся с полинуклеотидом, описанным в настоящем документе.

Настоящее изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, которые гибридизуются в селективных условиях гибридизации с полинуклеотидом, описанным в настоящем документе. Таким образом, полинуклеотиды этого варианта осуществления можно использовать для выделения, выявления и/или количественного определения нуклеиновых кислот, содержащих такие полинуклеотиды. Например, полинуклеотиды по настоящему изобретению можно использовать для выявления, выделения или амплификации неполных или полноразмерных клонов в депонированной библиотеке. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотиды представляют собой геномные последовательности или последовательности кДНК, выделенные из библиотеки нуклеиновых кислот человека или млекопитающих или в ином случае комплементарные им.

Предпочтительно библиотека кДНК содержит по меньшей мере 80% полноразмерных последовательностей, предпочтительно по меньшей мере 85 или 90% полноразмерных последовательностей и более предпочтительно по меньшей мере 95% полноразмерных последовательностей. Библиотеки кДНК могут быть унифицированными для повышения репрезентации редких последовательностей. Для последовательностей, обладающих сниженной идентичностью последовательностей относительно комплементарных последовательностей, как правило, но не исключительно, используют условия гибридизации низкой или умеренной строгости. Условия умеренной или высокой строгости необязательно можно использовать для последовательностей с более высокой идентичностью. Условия низкой строгости делают возможной селективную гибридизацию последовательностей, обладающих приблизительно 70% идентичностью последовательностей, и их можно использовать для выявления ортологических или паралогических последовательностей.

Необязательно полинуклеотиды по этому изобретению кодируют по меньшей мере часть антитела, кодируемого полинуклеотидами, описанными в настоящем документе.

Полинуклеотиды по этому изобретению включают последовательности нуклеиновых кислот, которые можно использовать для селективной гибридизации с полинуклеотидом, кодирующим антитело по настоящему изобретению; см., например, Ausubel, выше; Colligan, выше, все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

Конструирование нуклеиновых кислот.

Выделенные нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению можно получать с использованием (а) рекомбинантных способов, (b) способов синтеза, (с) способов очистки и/или (d) их сочетаний, как хорошо известно в данной области.

Нуклеиновые кислоты для удобства могут содержать последовательности в дополнение к полинуклеотиду по настоящему изобретению. Например, для упрощения выделения полинуклеотида в нуклеиновую кислоту можно встраивать полилинкер, содержащий один или несколько участков для рестрикции эндонуклеазами. Также для упрощения выделения транслированного полинуклеотида по настоящему изобретению можно встраивать транслируемые последовательности. Например, гексагистидиновая маркерная последовательность обеспечивает удобный способ очистки белков по настоящему изобретению. Нуклеиновая кислота по настоящему изобретению, за исключением кодирующей последовательности, необязательно представляет собой вектор, адаптер или линкер для клонирования и/или экспрессии полинуклеотида по настоящему изобретению.

К таким клонирующим и/или экспрессирующим последовательностям можно добавлять дополнительные последовательности для оптимизации их функционирования в отношении клонирования и/или экспрессии, для упрощения выделения полинуклеотида или для повышения встраивания полинуклеотида в клетку. Применение векторов для клонирования, экспрессирующих векторов, адаптеров и линкеров хорошо известно в данной области (см., например, Ausubel, выше, или Sambrook, выше).

Рекомбинантные способы конструирования нуклеиновых кислот.

Композиции выделенных нуклеиновых кислот по этому изобретению, таких как РНК, кДНК, геномная ДНК или любое их сочетание, можно получать из биологических источников с использованием любого количества способов клонирования, известных специалистам в данной области. В некоторых

вариантах осуществления для выявления требуемой последовательности в библиотеке кДНК или геномной ДНК используют олигонуклеотидные зонды, которые в строгих условиях селективно гибридизуются с полинуклеотидами по настоящему изобретению. Выделение РНК и конструирование библиотек кДНК и геномных библиотек хорошо известно средним специалистам в данной области (см., например, Ausubel, выше, или Sambrook, выше).

Способы скрининга и выделения нуклеиновых кислот.

Скрининг библиотеки кДНК или геномной библиотеки можно проводить с использованием зонда на основе последовательности полинуклеотида по настоящему изобретению, такой как последовательности, описанные в настоящем документе. Зонды можно использовать для гибридизации с последовательностями геномной ДНК или кДНК в целях выделения гомологичных генов в одном и том же или в различных организмах. Специалисты в данной области поймут, что для анализа можно использовать различные степени строгости гибридизации; и строгими могут быть либо гибридизация, либо среда. По мере того как условия гибридизации становятся более строгими для того, чтобы произошло формирование дуплекса, степень комплементарности между зондом и мишенью должна повышаться. Степень строгости можно контролировать с помощью одного или нескольких из температуры, ионной силы, pH и наличия частично денатурирующего растворителя, такого как формамид. Например, строгость гибридизации удобно изменять посредством изменения полярности раствора реагирующего вещества, например, посредством изменения концентрации формамида в диапазоне от 0 до 50%. Степень комплементарности (идентичности последовательностей), требуемая для поддающегося детекции связывания, варьирует в соответствии со строгостью среды для гибридизации и/или среды для промывания. Оптимально, степень комплементарности составляет 100%, или 70-100%, или любой диапазон или значение внутри этого диапазона. Однако следует понимать, что небольшие отклонения в последовательностях зондов и праймеров можно компенсировать снижением строгости среды для гибридизации и/или промывания.

Способы амплификации РНК или ДНК хорошо известны в данной области и их можно использовать в соответствии с настоящим изобретением без излишнего экспериментирования исходя из указаний и рекомендаций, представленных в настоящем документе.

Известные способы амплификации ДНК или РНК включают, но не ограничиваются ими, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и связанные с ней процессы амплификации (см., например, патенты США №№ 4683195, 4683202, 4800159, 4965188, выданные Mullis et al., 4795699 и 4921794, выданные Tabor et al., 5142033, выданный Innis, 5122464, выданный Wilson, et al., 5091310, выданный Innis; 5066584, выданный Gyllenstein et al., 4889818, выданный Gelfand et al., 4994370, выданный Silver et al., 4766067, выданный Biswas, 4656134, выданный Ringold) и опосредованную РНК амплификацию, в которой используют антисмысловую РНК к последовательности-мишени в качестве матрицы для синтеза двухцепочечной ДНК (патент США №№ 5130238, выданный Malek et al., с торговым названием NASBA), полное содержание всех из этих ссылок включено в настоящее описание в качестве ссылок (см., например, Ausubel, выше, или Sambrook, выше).

Например, технологию полимеразной цепной реакции (ПЦР) можно использовать для амплификации последовательностей полинуклеотидов по настоящему изобретению и связанных с ними генов непосредственно из библиотек геномной ДНК или кДНК. ПЦР и другие способы амплификации *in vitro* также могут быть пригодны, например, для клонирования последовательностей нуклеиновых кислот, которые кодируют подлежащие экспрессии белки, для получения нуклеиновых кислот для применения в качестве зондов в целях детекции наличия требуемой мРНК в образцах, для секвенирования нуклеиновых кислот или для других целей. Примеры способов, достаточные для указания специалистам в данной области способов амплификации *in vitro*, можно найти в Berger, выше, Sambrook, выше, и Ausubel, выше, а также Mullis, et al., в патенте США № 4683202 (1987) и Innis et al., PCR Protocols A Guide to Methods and Applications, Eds., Academic Press Inc., San Diego, CA (1990). Коммерчески доступные наборы для амплификации геномной ДНК посредством ПЦР известны в данной области; см., например, Advantage-GC Genomic PCR Kit (Clontech). Кроме того, для повышения выхода длинных продуктов ПЦР можно использовать, например, белок гена 32 T4 (Boehringer Mannheim).

Синтетические способы конструирования нуклеиновых кислот.

Выделенные нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению также можно получать прямым химическим синтезом с помощью известных способов (см., например, Ausubel, et al., выше). Химический синтез, как правило, приводит к получению одноцепочечного олигонуклеотида, который может быть превращен в двухцепочечную ДНК посредством гибридизации с комплементарной последовательностью или посредством полимеризации с помощью ДНК-полимеразы с использованием одной цепи в качестве матрицы. Специалист в данной области поймет, что, несмотря на то, что химический синтез ДНК может ограничиваться последовательностями приблизительно из 100 или более оснований, более длинные последовательности можно получать посредством лигирования более коротких последовательностей.

Рекомбинантные экспрессирующие кассеты.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к рекомбинантным экспрессирующим кассетам, содержащим нуклеиновую кислоту по настоящему изобретению. Последовательность нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, например последовательность кДНК или геномную последовательность,

кодирующую антитело по настоящему изобретению, можно использовать для конструирования рекомбинантной экспрессирующей кассеты, которую можно вводить по меньшей мере в одну требуемую клетку-хозяина. Рекомбинантная экспрессирующая кассета, как правило, содержит полинуклеотид по настоящему изобретению, функционально связанный с регуляторными последовательностями инициации транскрипции, которые регулируют трансляцию полинуклеотида в предназначенной для этого клетке-хозяине. Для регуляции экспрессии нуклеиновых кислот по настоящему изобретению можно использовать как гетерологичные, так и негетерологичные (т.е. эндогенные) промоторы.

В некоторых вариантах осуществления выделенные нуклеиновые кислоты, которые служат в качестве промотора, энхансера или других элементов, можно встраивать в соответствующее положение (выше, ниже или в интроне) негетерологичной формы полинуклеотида по настоящему изобретению таким образом, чтобы активировать или подавлять экспрессию полинуклеотида по настоящему изобретению. Например, эндогенные промоторы можно изменять *in vivo* или *in vitro* посредством внесения мутаций, делеций и/или замен.

Векторы и клетки-хозяева.

Также настоящее изобретение относится к векторам, которые включают выделенные молекулы нуклеиновых кислот по настоящему изобретению, к клеткам-хозяевам с рекомбинантными векторами, которые получены способами генетической инженерии, и к продукции по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 с помощью рекомбинантных способов, которые хорошо известны в данной области; см., например, Sambrook, et al., выше; Ausubel, et al., выше, все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

Полинуклеотиды необязательно можно связывать с вектором, содержащим селективный маркер, для размножения в хозяине. Как правило, плазмидный вектор вводят в преципитате, таком как преципитат с фосфатом кальция, или в комплексе с заряженным липидом. Если вектор представляет собой вирус, он может быть упакован *in vitro* с использованием соответствующей упаковывающей клеточной линии, а затем трансдуцирован в клетки-хозяева.

Вставка ДНК должна быть функционально связана с пригодным промотором. Экспрессирующие конструкции, кроме того, содержат участки инициации, терминации транскрипции и в транскрибируемой области участок связывания рибосомы для трансляции. Кодированная часть зрелых транскриптов, экспрессируемых конструкциями, предпочтительно включает кодон инициации трансляции вначале и терминирующий кодон (например, UAA, UGA или UAG), расположенный соответствующим образом на конце мРНК, подлежащей трансляции, при этом UAA и UAG являются предпочтительными для экспрессии в клетках млекопитающих или в эукариотических клетках.

Экспрессирующие векторы предпочтительно, но необязательно, включают по меньшей мере один селективный маркер. Такие маркеры включают, но не ограничиваются ими, например, гены устойчивости к метотрексату (MTX), дигидрофолатредуктазе (DHFR, патенты США №№ 4399216; 4634665; 4656134; 4956288; 5149636; 5179017), ампициллину, неомицину (G418), микофеноловой кислоте или глутаминсинтетазе (GS, патенты США №№ 5122464; 5770359; 5827739) для культуры эукариотических клеток и гены устойчивости к тетрациклину или ампициллину для культивирования в *E. coli* и других бактериях или прокариотических организмах (приведенные выше патенты включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме). Пригодные культуральные среды и условия культивирования для описанных выше клеток-хозяев известны в данной области. Пригодные векторы будут полностью очевидны специалисту в данной области. Введение векторной конструкции в клетку-хозяина можно проводить с помощью трансфекции посредством фосфата кальция, опосредуемой DEAE-декстраном трансфекции, опосредуемой катионными липидами трансфекции, электропорации, трансдукции, инфицирования или других известных способов. Такие способы описаны в данной области, как, например, Sambrook, выше, главы 1-4 и 16-18; Ausubel, выше, главы 1, 9, 13, 15, 16.

По меньшей мере одно антитело по настоящему изобретению можно экспрессировать в модифицированной форме, такой как слитый белок, и оно может включать не только секреторные сигналы, но также и дополнительные гетерологичные функциональные участки. Например, для повышения стабильности и устойчивости в клетке-хозяине в процессе очистки или в процессе последующей обработки и хранения к N-концу антитела можно добавлять участок из дополнительных аминокислот, в частности из заряженных аминокислот. Также для упрощения очистки в антитело по настоящему изобретению можно встраивать пептидные группы. Такие участки можно удалять перед окончательным получением антитела или по меньшей мере одного его фрагмента. Такие способы описаны в многих стандартных лабораторных руководствах, таких как Sambrook, выше, главы 17.29-17.42 и 18.1-18.74; Ausubel, выше, главы 16, 17 и 18.

Специалисты в данной области знают множество экспрессирующих систем, доступных для экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей белок по настоящему изобретению. Альтернативно, нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению можно экспрессировать в клетке-хозяине посредством запуска экспрессии (посредством манипулирования) в клетке-хозяине, которая содержит эндогенную ДНК, кодирующую антитело по настоящему изобретению. Такие способы хорошо известны в данной области, например, как описано в патентах США №№ 5580734, 5641670, 5733746 и 5733761, включенных в на-

стоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

Иллюстративными примерами культур клеток, пригодных для продукции антител, их определенных участков или вариантов, являются клетки млекопитающих. Системы клеток млекопитающих часто находятся в виде монослоев клеток, хотя также используют суспензии клеток млекопитающих или биореакторы с клетками млекопитающих. В данной области разработан ряд пригодных линий клеток-хозяев, способных экспрессировать неизмененные гликозилированные белки, и они включают клеточные линии COS-1 (например, ATCC CRL 1650), COS-7 (например, ATCC CRL-1651), HEK293, BHK21 (например, ATCC CRL-10), CHO (например, ATCC CRL 1610) и BSC-1 (например, ATCC CRL-26), клетки Cos-7, клетки CHO, клетки *hep G2*, P3X63Ag8.653, SP2/0-Ag14, клетки 293, клетки HeLa и сходные с ними, которые свободно доступны, например, в American Type Culture Collection, Manassas, Va (www.atcc.org). Предпочтительные клетки-хозяева включают клетки лимфоидного происхождения, такие как клетки миеломы и лимфомы. Особенно предпочтительные клетки-хозяева представляют собой клетки P3X63Ag8.653 (регистрационный номер ATCC CRL-1580) и клетки SP2/0-Ag14 (регистрационный номер ATCC CRL-1851). В особенно предпочтительном варианте осуществления рекомбинантная клетка представляет собой клетку P3X63Ab8.653 или клетку SP2/0-Ag14.

Экспрессирующие векторы для этих клеток могут включать одну или несколько из следующих последовательностей для контроля экспрессии, таких как, но не ограничиваясь ими, ориджин репликации; промотор (например, поздний или ранний промоторы SV40, промотор CMV (патенты США №№ 5168062; 5385839), промотор tk HSV, промотор *pgk* (фосфоглицераткиназы), промотор EF-1-альфа (патент США № 5266491), по меньшей мере один промотор иммуноглобулина человека); энхансер и/или информационные участки для процессинга, такие как участки связывания рибосом, участки сплайсинга РНК, участки полиаденилирования (например, участок присоединения поли-А большого T-Ag SV40) и последовательности терминаторов транскрипции; см., например, Ausubel et al., выше, Sambrook, et al., выше. Другие клетки, пригодные для продукции нуклеиновых кислот или белков по настоящему изобретению, известны и/или являются доступными, например, в American Type Culture Collection Catalogue of Cell Lines and Hybridomas (www.atcc.org) или в других известных или коммерческих источниках.

Если используют эукариотические клетки-хозяева, то, как правило, в вектор встраивают последовательности полиаденилирования или терминации транскрипции. Примером последовательности терминатора является последовательность полиаденилирования из гена бычьего гормона роста. Также в вектор могут быть включены последовательности для правильного сплайсинга транскрипта. Примером последовательности для сплайсинга является интрон VP1 из SV40 (Sprague, et al., J. Virol., 45:773-781 (1983)). Кроме того, в вектор могут быть включены последовательности генов для контроля репликации в клетке-хозяине, как известно в данной области.

Очистка антитела.

Антитело против IL-23p19 можно выделять из рекомбинантных клеточных культур и очищать хорошо известными способами, включая, но не ограничиваясь ими, очистку с помощью белка А, осаждение сульфатом аммония или этанолом, экстракцию кислотой, анионную или катионообменную хроматографию, хроматографию с фосфоцеллюлозой, хроматографию гидрофобного взаимодействия, аффинную хроматографию, хроматографию с гидроксиланатитом и хроматографию с лектином. Также для очистки можно использовать высокоэффективную жидкостную хроматографию ("ВЭЖХ"); см., например, Colligan, Current Protocols in Immunology, or Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, NY, (1997-2001), например, главы 1, 4, 6, 8, 9, 10, все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

Антитела по настоящему изобретению включают природные очищенные продукты, продукты процессов химического синтеза и продукты, получаемые рекомбинантными способами из эукариотического хозяина, включая, например, дрожжи, высшее растение, клетки насекомых или млекопитающих. В зависимости от хозяина, используемого в способе рекомбинантной продукции, антитело по настоящему изобретению может быть гликозилированным или может быть негликозилированным, при этом гликозилированное антитело является предпочтительным. Такие способы описаны во множестве стандартных лабораторных руководствах, таких как Sambrook, выше, разделы 17.37-17.42, Ausubel, выше, главы 10, 12, 13, 16, 18 и 20, Colligan, Protein Science, выше, главы 12-14, все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

Антитела против IL-23p19.

Антитело против IL-23p19 в соответствии с настоящим изобретением включает любой белок или пептид, содержащий молекулу, которая содержит по меньшей мере часть молекулы иммуноглобулина, такую как, но не ограничиваясь ими, по меньшей мере один связывающий лиганд участок (LBP), такой как, но не ограничиваясь ими, определяющий комплементарность участок (CDR) тяжелой или легкой цепи или его связывающий лиганд участок, вариабельный участок тяжелой или легкой цепи, каркасную область (например, FR1, FR2, FR3, FR4 или их фрагмент, кроме того, необязательно содержащие по меньшей мере одну замену, вставку или делецию), константный участок тяжелой или легкой цепи (например, содержащий по меньшей мере один СН1, шарнирная область 1, шарнирная область 2, шарнирная область 3, шарнирная область 4, СН2, или СН3 либо их фрагмент, кроме того, необязательно содер-

жащие по меньшей мере одну замену, вставку или делецию), или любая их часть, которая может быть встроена в антитело по настоящему изобретению. Антитело по этому изобретению может включать антитело любого млекопитающего или может быть получено из любого млекопитающего, такого как, но не ограничиваясь ими, человек, мышь, кролик, крыса, грызун, примат или любое их сочетание и т.п.

Выделенные антитела по настоящему изобретению содержат аминокислотные последовательности антител, описанных в настоящем документе, кодируемые любым пригодным полинуклеотидом, или любое выделенное или полученное антитело. Предпочтительно антитело человека или антигенсвязывающий фрагмент связывает IL-23p19 человека и, таким образом, частично или значительно нейтрализует по меньшей мере один вид биологической активности белка. Антитело или его определенный участок или вариант, который частично или значительно нейтрализует по меньшей мере один вид биологической активности по меньшей мере одного белка или фрагмента IL-23, может связывать белок или фрагмент и, таким образом, ингибировать активность, опосредуемую связыванием IL-23 с рецептором для IL-23 или другими зависимыми от IL-23 или опосредуемыми IL-23 механизмами. Как используют в настоящем документе, термин "нейтрализующее антитело" относится к антителу, которое может ингибировать зависимость от IL-23 активность приблизительно на 20-120%, предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100% или более, в зависимости от способа анализа. Способность антитела против IL-23p19 ингибировать зависимость от IL-23 активность предпочтительно оценивают посредством по меньшей мере одного пригодного способа анализа белка IL-23 или рецептора для IL-23, как описано в настоящем изобретении и/или как известно в данной области. Антитело человека по этому изобретению может представлять собой антитело любого класса (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD и т.д.) или изотипа и может содержать легкую цепь каппа или лямбда. В одном варианте осуществления антитело человека содержит тяжелую цепь или определенный фрагмент IgG, например, по меньшей мере одного из изотипов IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 (например, $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$). Антитела этого типа можно получать с использованием трансгенной мыши или другого трансгенного не относящегося к человеку млекопитающего, содержащего трансгены по меньшей мере одной легкой цепи человека (например, IgG, IgA и IgM), как описано в настоящем документе и/или как известно в данной области. В другом варианте осуществления антитело человека против IL-23p19 человека содержит тяжелую цепь IgG1 и легкую цепь IgG1.

По меньшей мере одно антитело по этому изобретению связывает по меньшей мере один определенный эпитоп, специфичный по меньшей мере для одного белка IL-23p19, его субъединицы, фрагмента, участка или любого их сочетания. По меньшей мере один эпитоп может содержать по меньшей мере один участок для связывания антитела, который содержит по меньшей мере один участок белка, при этом эпитоп предпочтительно состоит по меньшей мере из одного внеклеточного, растворимого, гидрофильного, внешнего или цитоплазматического участка белка. По меньшей мере один определенный эпитоп может содержать любое сочетание по меньшей мере из одной аминокислотной последовательности по меньшей мере из от 1-3 аминокислот до целого определенного участка соседних аминокислот из аминокислот 93-105 SEQ ID NO: 145 (которые содержат начальную сигнальную последовательность из 19 аминокислотных остатков для субъединицы белка p19), например аминокислотные остатки 93, 93-94, 93-95, 93-96, 97-99, 100-102 SEQ ID NO: 145 и т.д., которые включают любые участки и сочетания этих последовательностей.

Как правило, антитело человека или антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению содержит антигенсвязывающий участок, который содержит по меньшей мере один определяющий комплементарность участок (CDR1, CDR2 и CDR3) или вариант по меньшей мере одного переменного участка тяжелой цепи и по меньшей мере одного определяющего комплементарность участка человека (CDR1, CDR2 и CDR3) или вариант по меньшей мере одного переменного участка легкой цепи. Необязательно последовательности CDR могут быть получены из последовательностей эмбрионального типа человека или они могут обладать близким сходством с последовательностями эмбрионального типа. Например, можно использовать CDR из синтетической библиотеки, полученной из естественных мышинных CDR. В качестве неограничивающего примера антитело или антигенсвязывающий участок или вариант могут содержать по меньшей мере один из CDR3 тяжелых цепей, например, выбранных из SEQ ID NO: 46-51, 52-57 или 58-79. В конкретном варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент может обладать антигенсвязывающим участком, который содержит по меньшей мере часть по меньшей мере одного CDR тяжелой цепи (т.е. CDR1, CDR2 и/или CDR3), обладающего аминокислотной последовательностью соответствующих CDR (т.е. CDR1, CDR2 и/или CDR3) (например, CDR, описанных в настоящем документе). В другом конкретном варианте осуществления антитело или антигенсвязывающий участок или вариант может обладать антигенсвязывающим участком, который содержит по меньшей мере часть по меньшей мере одного CDR легкой цепи (т.е. CDR1, CDR2 и/или CDR3) (например, CDR, описанных в настоящем документе).

В предпочтительном варианте осуществления три CDR тяжелой цепи и три CDR легкой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента можно получать химическим связыванием совместно различных участков (например, CDR, каркасной области) антитела с использованием общепринятых способов, получением и экспрессией (одной или нескольких) молекул нуклеиновой кислоты, которые кодиру-

ют антитело с использованием общепринятых способов технологии рекомбинантных ДНК или с использованием любого другого пригодного способа.

Антитело против IL-23p19 может содержать по меньшей мере один переменный участок тяжелой или легкой цепи, имеющий определенную аминокислотную последовательность. Например, в предпочтительном варианте осуществления антитело против IL-23p19 содержит по меньшей мере один по меньшей мере из одного переменного участка тяжелой цепи, необязательно выбранного из SEQ ID NO: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 и 147 и/или по меньшей мере одного переменного участка легкой цепи, необязательно выбранного из SEQ ID NO: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 и 128-132. Антитела, которые связываются с IL-23p19 человека и которые содержат определенный переменный участок тяжелой или легкой цепи, можно получать с использованием пригодных способов. Антитело, определенный участок или вариант можно экспрессировать с использованием кодирующей нуклеиновой кислоты или ее участка в пригодной клетке-хозяине.

Коды аминокислот.

Аминокислоты, которые входят в состав антител против IL-23p19 по настоящему изобретению, часто приводят в сокращенном виде. Обозначения аминокислот могут быть представлены посредством обозначения аминокислоты с помощью ее однобуквенного кода, ее трехбуквенного кода, названия или кодона(ов) из трех нуклеотидов, как хорошо понятно в данной области (см. Alberts, B. et al., *Molecular Biology of The Cell*, Third Ed., Garland Publishing, Inc., New York, 1994). Антитело против IL-23p19 по настоящему изобретению может включать одну или несколько аминокислотных замен, делеций или вставок либо вследствие природных мутаций, либо вследствие воздействия человека, как описано в настоящем описании. Аминокислоты в антителе против IL-23p19 по настоящему изобретению, которые необходимы для функционирования, можно выявлять известными в данной области способами, такими как сайт-направленный мутагенез или сканирующий аланином мутагенез (например, Ausubel, выше, главы 8, 15, Cunningham and Wells, *Science* 244:1081-1085 (1989)). В последнем способе в каждый остаток молекулы вносят единичные мутации с заменой на аланин. Затем полученные молекулы тестируют на биологическую активность, такую как, но не ограничиваясь этим, по меньшей мере один вид нейтрализующей IL-23 активности. Участки, которые важны для связывания антитела, также можно выявлять посредством структурного анализа, такого как кристаллизация, ядерный магнитный резонанс или фотоаффинное мечение (Smith, et al., *J. Mol. Biol.* 224:899-904 (1992) и de Vos et al., *Science* 255:306-312 (1992)).

Антитела против IL-23p19 по настоящему изобретению могут включать, но не ограничиваться ими, по меньшей мере один участок, последовательность или сочетание, выбранные из от 5 до всех соседних аминокислот переменного участка последовательностей SEQ ID NO: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 и 128-132 и SEQ ID NO: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 и 147.

Неограничивающие варианты, которые могут усиливать или поддерживать по меньшей мере один из перечисленных видов активности, включают, но не ограничиваются ими, любой из указанных выше полипептидов, далее содержащих по меньшей мере одну мутацию, соответствующую по меньшей мере одной замене в остатках, варьирующих среди описанных аминокислотных последовательностей вариантов.

Антитело против IL-23p19 далее может необязательно содержать полипептид с аминокислотной последовательностью, которая отличается от последовательностей, описанных в настоящем описании (например, с одной или несколькими консервативными заменами в последовательностях, представленных в настоящем описании). Также, более конкретно, настоящее изобретение включает варианты аминокислотной последовательности переменного участка легкой цепи SEQ ID NO: 82-85, 93-98, 100, 102, 113-116 и 128-132 или аминокислотной последовательности переменного участка SEQ ID NO: 80, 81, 86-92, 99, 101, 103-112, 117-127 и 147.

Как поймут специалисты, настоящее изобретение относится по меньшей мере к одному биологически активному антителу по настоящему изобретению. Биологически активные антитела обладают специфичной активностью по меньшей мере 20, 30 или 40%, предпочтительно по меньшей мере 50, 60 или 70% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 80, 90 или 95-1000% или более относительно активности нативного (несинтетического), эндогенного или сходного и известного антитела. Способы анализа и количественного определения показателей ферментативной активности и субстратной специфичности хорошо известны специалистам в данной области.

В другом аспекте это изобретение относится к антителам человека и антигенсвязывающим фрагментам, как описано в настоящем документе, которые модифицированы посредством ковалентного присоединения органической группы. Такая модификация может приводить к получению антитела или антигенсвязывающего фрагмента с улучшенными фармакокинетическими свойствами (например, повышенным периодом полураспада в сыворотке *in vivo*). Органическая группа может представлять собой линейную или разветвленную гидрофильную полимерную группу, группу жирной кислоты или группу сложного эфира жирной кислоты. В конкретных вариантах осуществления гидрофильная полимерная группа может обладать молекулярной массой, составляющей от приблизительно 800 до приблизительно 120000 Да, и может представлять собой полиалкангликоль (например, полиэтиленгликоль (PEG), полипропиленгликоль (PPG)), углеводный полимер, полимер из аминокислот или поливинилипирролидон, и

группа жирной кислоты или сложного эфира жирной кислоты может содержать от приблизительно восьми до приблизительно сорока атомов углерода.

Модифицированные антитела и антигенсвязывающие фрагменты по этому изобретению могут содержать одну или несколько органических групп, которые ковалентно связаны, прямо или непрямо, с антителом. Каждая органическая группа, которая связана с антителом или антигенсвязывающим фрагментом по этому изобретению, может независимо представлять собой гидрофильную полимерную группу, группу жирной кислоты или группу сложного эфира жирной кислоты. Как используют в настоящем документе, термин "жирная кислота" включает монокарбоновые кислоты и дикарбоновые кислоты. "Гидрофильная полимерная группа" в качестве используемого в настоящем документе термина относится к органическому полимеру, который является более растворимым в воде, чем в октане. Например, полилизин более растворим в воде, чем в октане. Таким образом, антитело, модифицированное посредством ковалентного присоединения полилизина, относится к этому изобретению. Гидрофильные полимеры, пригодные для модификации антител по этому изобретению, могут быть линейными или разветвленными и включают, например, полиалкангликоли (например, PEG, монометоксиполиэтиленгликоль (mPEG), PPG и т.п.), углеводы (например, декстран, целлюлозу, олигосахариды, полисахариды и т.п.), полимеры гидрофильных аминокислот (например, полилизин, полиаргинин, полиаспарат и т.п.), оксиды полиалканов (например, оксид полиэтилена, оксид полипропилена и т.п.) и поливинилпирролидон. Предпочтительно гидрофильный полимер, который модифицирует антитело по этому изобретению, обладает молекулярной массой от приблизительно 800 до приблизительно 150000 Да в качестве отдельного молекулярного элемента. Например, можно использовать PEG₅₀₀₀ и PEG₂₀₀₀₀, где подстрочный знак представляет собой среднюю молекулярную массу полимера в дальтонах. Гидрофильная полимерная группа может быть замещена от одной до шести алкильными группами, группами жирных кислот или группами сложных эфиров жирных кислот. Гидрофильные полимеры, которые замещены жирной кислотой или группой сложного эфира жирной кислоты, можно получать, используя пригодные способы. Например, полимер, содержащий аминокгруппу, можно присоединять к карбоксилату жирной кислоты или сложного эфира жирной кислоты, и активированный карбоксилат (например, активированный посредством N,N-карбонилдимидазола) на жирной кислоте или сложном эфире жирной кислоты можно присоединять к гидроксильной группе на полимере.

Жирные кислоты и сложные эфиры жирных кислот, пригодные для модификации антител по этому изобретению, могут быть насыщенными или могут содержать один или несколько ненасыщенных элементов. Жирные кислоты, которые пригодны для модификации антител по этому изобретению, включают, например, n-додеканоат (C₁₂, лаурат), n-тетрадеканоат (C₁₄, мирилат), n-октадеканоат (C₁₈, стеарат), n-эйкозаноат (C₂₀, арахидат), n-докозаноат (C₂₂, бегенат), n-триаконтаноат (C₃₀), n-тетрааконтаноат (C₄₀), цис-Δ⁹-октадеканоат (C₁₈, олеат), полностью цис-Δ^{5,8,11,14}-эйкозатетраеноат (C₂₀, арахидонат), октандиовую кислоту, тетрадекандиовую кислоту, октадекандиовую кислоту, докозандиовую кислоту и т.п. Пригодные сложные эфиры жирных кислот включают моноэфиры дикарбоновых кислот, которые содержат линейную или разветвленную группу низшего алкила. Группа низшего алкила может содержать от одного до приблизительно двенадцати, предпочтительно от одного до приблизительно шести атомов углерода.

Модифицированные антитела человека и антигенсвязывающие фрагменты можно получать с использованием пригодных способов, таких как реакция с одним или несколькими модифицирующими веществами. "Модифицирующее вещество" в качестве используемого в настоящем документе термина относится к пригодной органической группе (например, к группе гидрофильного полимера, жирной кислоты, сложного эфира жирной кислоты), которая содержит активирующую группу. "Активирующая группа" представляет собой химическую группу или функциональную группу, которая в соответствующих условиях может реагировать со второй химической группой, образуя, таким образом, ковалентную связь между модифицирующим веществом и второй химической группой. Например, реагирующие с аминами группы включают электрофильные группы, такие как тозилат, мезилат, гало (хлор, бром, фтор, йод), сложные эфиры N-гидроксисукцинимидила (NHS) и т.п. Активирующие группы, которые могут реагировать с тиолами, включают, например, малеинимид, йодацетил, акрилолил, пиридилдисульфиды, тиол 5-тиол-2-нитробензойной кислоты (TNB-тиол) и т.п. Альдегидную функциональную группу можно присоединять к содержащим амин или гидразид молекулам, и азидная группа может реагировать с тривалентной фосфорной группой с образованием связей фосфорамидата или фосфоримида. Пригодные способы встраивания активирующих групп в молекулы известны в данной области (см., например, Hermanson, G.T., Bioconjugate Techniques, Academic Press: San Diego, CA (1996)). Активирующая группа может быть прямо связана с органической группой (например, с группой гидрофильного полимера, жирной кислоты, сложного эфира жирной кислоты) или через линкерную группу, например двухвалентную группу C₁-C₁₂, где один или несколько атомов углерода могут быть замещены гетероатомом, таким как кислород, азот или сера. Пригодные линкерные группы включают, например, тетраэтиленгликоль, -(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₆-NH-, -(CH₂)₂-NH- и -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-NH-. Модифицирующие вещества, которые содержат линкерную группу, можно получать, например, посредством проведения реакции моно-Вос-алкилдиамин (например, моно-Вос-этилендиамин, моно-Вос-диаминогексан) с жир-

ной кислотой в присутствии 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) с образованием амидной связи между свободным амином и карбоксилатом жирной кислоты. Защитную группу Boc можно удалять из продукта посредством обработки трифторуксусной кислотой (TFA), что делает доступным первичный амин, который можно присоединять к другому карбоксилату, как описано, или который можно подвергать реакции с малеиновым ангидридом, и полученный продукт подвергать циклизации с получением активированного малеимида-производного жирной кислоты (см., например, Thompson, et al., WO 92/16221, полное описание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки).

Модифицированные антитела по этому изобретению можно получать посредством проведения реакции антитела человека или антигенсвязывающего фрагмента с модифицирующим веществом. Например, органические группы можно присоединять к антителу не специфичным в отношении участка способом с использованием реагирующего с амином модифицирующего вещества, например сложного эфира NHS и PEG. Модифицированные антитела человека или антигенсвязывающие фрагменты также можно получать восстановлением дисульфидных связей (например, дисульфидных связей между цепями) антитела или антигенсвязывающего фрагмента. Восстановленное антитело или антигенсвязывающий фрагмент затем можно подвергать реакции с реагирующим с тиолом модифицирующим веществом с получением модифицированного антитела по этому изобретению. Модифицированные антитела человека и антигенсвязывающие фрагменты, содержащие органическую группу, которая связана с определенными участками антитела по настоящему изобретению, можно получать с использованием пригодных способов, таких как обратный протеолиз (Fisch et al., *Bioconjugate Chem.*, 3:147-153 (1992), Werlen et al., *Bioconjugate Chem.*, 5:411-417 (1994), Kumaran et al., *Protein Set* 6 (10): 2233-2241 (1997), Itoh et al., *Bioorg. Chem.*, 24(1): 59-68 (1996), Capellas et al., *Biotechnol Bioeng.*, 56 (4):456-463 (1997)), и способов, описанных в Hermanson, G.T., *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: San Diego, CA (1996).

Композиции антиидиотипических антител к антителам против IL-23p19.

В дополнение к моноклональным антителам против IL-23p19 настоящее изобретение также относится к антиидиотипическому (анти-Id) антителу, специфичному к таким антителам по этому изобретению. Анти-Id-антитело представляет собой антитело, которое распознает определенные детерминанты, как правило, ассоциированные с антигенсвязывающим участком другого антитела. Анти-Id можно получать посредством иммунизации животного того же вида и генетического типа (например, линии мыши) в качестве источника Id-антитела, антителом или его содержащим CDR участком. В иммунизированном животном происходит распознавание и ответ на идиотипические детерминанты иммунизирующего антитела и продукция анти-Id антитела. Анти-Id антитело также можно использовать в качестве "иммуногена" для индуцирования иммунного ответа у другого животного, продуцирующего так называемое анти-анти-Id антитело.

Также настоящее изобретение относится по меньшей мере к одной композиции антител против IL-23p19, содержащей в ней по меньшей мере одно, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть или более антител против IL-23p19, как описано в настоящем документе и/или как известно в данной области, которые представлены в не встречающейся в природе композиции, смеси или форме. Такие композиции включают не встречающиеся в природе композиции, содержащие по меньшей мере один или два полноразмерных варианта, варианта с C- и/или N-концевой делецией, домена или фрагмента, или определенных варианта аминокислотной последовательности антитела против IL-23p19, выбранной из группы, состоящей из 70-100% соседних аминокислот SEQ ID NO: 1-132, 146 и 147 или их определенных фрагментов, доменов или вариантов. Предпочтительные композиции антител против IL-23p19 включают по меньшей мере один или два полноразмерных участка, фрагмента, домена или варианта участков, содержащих по меньшей мере одну CDR или LBP, последовательности антитела против IL-23p19, описанного в настоящем документе, например, 70-100% SEQ ID NO: 1-132, 146 и 147, или их определенных фрагментов, доменов или вариантов. Следующие предпочтительные композиции содержат, например, 40-99% по меньшей мере одного из 70-100% из SEQ ID NO: 1-132, 146 и 147 и т.д., или их определенные фрагменты, домены или варианты. Такие процентные содержания композиции представляют собой процентные содержания по массе, объему, концентрации, молярности или моляльности, в качестве жидких или сухих растворов, смесей, суспензии, эмульсий, частиц, порошка или коллоидных веществ, как известно в данной области или как описано в настоящем документе.

Композиции антител, содержащие дополнительные терапевтически активные ингредиенты.

Композиции антитела по этому изобретению, кроме того, необязательно могут содержать эффективное количество по меньшей мере одного соединения или белка, выбранного по меньшей мере из одного противоинфекционного лекарственного средства, лекарственного средства для сердечно-сосудистой (CV) системы, лекарственного средства для центральной нервной системы (ЦНС), лекарственного средства для автономной нервной системы (ANS), лекарственного средства для дыхательных путей, лекарственного средства для желудочно-кишечного (GI) тракта, гормонального лекарственного средства, лекарственного средства для жидкостного или электролитного баланса, гематологического лекарственного средства, противоопухолевого средства, иммуномодулирующего лекарственного средства, лекарственного средства для глаз, ушей и носа, лекарственного средства для местного применения, диетологическо-

го лекарственного средства или сходных с ними. Такие лекарственные средства хорошо известны в данной области, включая составы, показания, дозирование и введение для каждого представленного в настоящем описании лекарственного средства (см., например, Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001, Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ, Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT, все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме).

Противоинфекционное лекарственное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из амебицидов или по меньшей мере одного из противопрозоидных средств, противогельминтных средств, противогрибковых средств, противомаларийных, противотуберкулезных средств или по меньшей мере одного из противолепрозных средств, аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, сульфонамидов, фторхинолонов, противовирусных средств, макролидных противоинфекционных средств и прочих противоинфекционных средств. CV лекарственное средство может представлять собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из инотропных средств, антиаритмических средств, антиангинальных средств, антигипертензивных средств, антилипидемических средств и прочих сердечно-сосудистых лекарственных средств.

Лекарственное средство для ЦНС может представлять собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из ненаркотических анальгетиков, или по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из жаропонижающих средств, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, наркотического или по меньшей мере одного из опиоидных анальгетиков, седативных гипнотических средств, противосудорожных препаратов, антидепрессантов, седативных лекарственных средств, антипсихотических лекарственных средств, стимуляторов центральной нервной системы, противопаркинсонических средств и прочих лекарственных средств для центральной нервной системы. Лекарственное средство для ANS может представлять собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из холинергических средств (парасимпатомиметиков), антихолинергических средств, адренергических средств (симпатомиметиков), адренергических блокаторов (симпатолитиков), релаксантов скелетной мускулатуры и нервно-мышечных блокаторов. Лекарственное средство для дыхательных путей может представлять собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из антигистаминов, бронходилататоров, отхаркивающих средств или по меньшей мере одного из средств от кашля и прочих лекарственных средств для дыхательной системы. Лекарственное средство для GI тракта может представлять собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из антацидов или по меньшей мере одного из адсорбентов либо по меньшей мере одного из устраняющих метеоризм средств, пищеварительных ферментов, или по меньшей мере одного из растворяющих желчные камни средств, средств против диареи, слабительных средств, противорвотных средств и лекарственных средств против язвы. Гормональное лекарственное средство может представлять собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из кортикостероидов, андрогенов, или по меньшей мере одного анаболического стероида, эстрогена или по меньшей мере одного прогестина, гонадотропина, противодиабетического лекарственного средства или по меньшей мере одного из глюкагона, гормона щитовидной железы, антагониста гормона щитовидной железы, гормона гипофиза, и лекарственного средства, подобного гормону парашитовидной железы. Лекарственное средство для жидкостного и электролитного баланса может представлять собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из диуретиков, электролитов или по меньшей мере одного замещающего раствора, подкисляющего или по меньшей мере одного подщелачивающего средства. Гематологическое лекарственное средство может представлять собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из повышающих количество гемоглобина в крови средств, антикоагулянтов, производных крови и тромболитических ферментов. Средства против злокачественной опухоли могут представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из алкилирующих лекарственных средств, антиметаболитов, антибиотиков против злокачественной опухоли, средств против злокачественной опухоли, которые изменяют гормональный баланс, и прочих средств против злокачественной опухоли.

Иммуномодулирующее лекарственное средство может представлять собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из иммунодепрессантов, вакцин или по меньшей мере одного токсоида, антитоксина или по меньшей мере одного антивеноина, иммунной сыворотки и модификаторов биологического ответа. Лекарственное средство для глаз, ушей и носа может представлять собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из офтальмических противоинфекционных средств, офтальмических противовоспалительных средств, миотиков, мидриатиков, офтальмических сосудосуживающих средств, прочих лекарственных средств для глаз, ушей и носа. Местное лекарственное средство может представлять собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из противоинфекционных средств, скабицидов или по меньшей мере одного педикулицида или местного кортикостероида. Диетологическое лекарственное средство может представлять собой по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из витаминов, минералов или калорийных средств; см., например, содержание Nursing 2001 Drug Handbook, выше.

По меньшей мере одно амебицидное или противопрозоидное средство может представлять собой

по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из атоваквона, хлороквина гидрохлорида, хлороквина фосфата, метронидазола, метронидазола гидрохлорида и пентамидина изетионата. По меньшей мере одно противогельминтное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из мебендазола, пирантела памоата и тиабендазола. По меньшей мере одно противогрибковое средство может представлять собой по меньшей мере средство, выбранное из амфотерицина В, холестерил-сульфатного комплекса амфотерицина В, липидного комплекса амфотерицина В, липосомального амфотерицина В, флуконазола, флуцитозина, микроразмерного гризеофульвина, ультрамикроразмерного гризеофульвина, итраконазола, кетоконазола, нистатина и тербинафина гидрохлорида. По меньшей мере одно противомаларийное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из хлороквина гидрохлорида, хлороквина фосфата, доксицилина, гидроксихлороквина сульфата, мефлюквина гидрохлорида, примаквина фосфата, пириметамин и пириметамин с сульфадоксином. По меньшей мере одно противотуберкулезное или противолепрозное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из клофазимина, циклосерина, дапзона, этамбутола гидрохлорида, изониазида, пипразинамида, рифабутина, рифампина, рифапентина и стрептомицина сульфата. По меньшей мере один аминогликозид может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из амикацина сульфата, гентамицина сульфата, неомицина сульфата, стрептомицина сульфата и тобрамицина сульфата. По меньшей мере один пенициллин может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из амоксициллин/клавуланата калия, амоксициллина тригидрата, ампициллина, ампициллина натрия, ампициллина тригидрата, ампициллин натрия/сульбактама натрия, клоксациллина натрия, диклоксациллина натрия, мезлоциллина натрия, нафциллина натрия, оксациллина натрия, пенициллина G бензатина, пенициллина G калия, пенициллина G прокаина, пенициллина G натрия, пенициллина V калия, пиперациллина натрия, пиперациллин натрия/тазобактама натрия, тикарциллина динатрия и тикарциллин динатрия/клавуланата калия. По меньшей мере один цефалоспорин может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из цефаклора, цефадроксила, цефазолина натрия, цефдинира, цефепима гидрохлорида, цефиксима, цефметазола натрия, цефоницида натрия, цефоперазона натрия, цефотаксима натрия, цефотетана динатрия, цефокситина натрия, цефподоксима проксетила, цефпрозила, цефтазидима, цефтибутена, цефтизоксима натрия, цефтриаксона натрия, цефуроксима аксетила, цефуроксима натрия, цефалексина гидрохлорида, цефалексина моногидрата, цефрадина и лоракабефа. По меньшей мере один тетрациклин может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из демеклоциклина гидрохлорида, доксицилина кальция, доксицилина гиклата, доксицилина гидрохлорида, доксицилина моногидрата, миноциклина гидрохлорида и тетрациклина гидрохлорида. По меньшей мере один сульфонамид может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из ко-тримоксазола, сульфадиазина, сульфаметоксазола, сульфизоксазола и ацетилсульфизоксазола. По меньшей мере один фторхинолон может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из алатрофлоксацина мезилата, ципрофлоксацина, эноксацина, левофлоксацина, ломефлоксацина гидрохлорида, налидиксовой кислоты, норфлоксацина, офлоксацина, спарфлоксацина и тровафлоксацина мезилата. По меньшей мере один фторхинолон может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из алатрофлоксацина мезилата, ципрофлоксацина, эноксацина, левофлоксацина, ломефлоксацина гидрохлорида, налидиксовой кислоты, норфлоксацина, офлоксацина, спарфлоксацина и тровафлоксацина мезилата. По меньшей мере одно противовирусное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из абакавира сульфата, ацикловира натрия, амантадина гидрохлорида, ампренавира, цидофовира, делавирдина мезилата, диданозина, эфавиренца, фамцикловира, фоми-вирсена натрия, фоскарнета натрия, ганцикловира, индинавира сульфата, ламивудина, ламивудин/зидовудина, нельфинавира мезилата, невирапина, озельтамивира фосфата, рибавирина, римантидина гидрохлорида, ритонавира, саквинавира, саквинавира мезилата, ставудина, валацикловира гидрохлорида, зальцитабина, занамивира и зидовудина. По меньшей мере одно макролидное противомикробное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из азитромицина, кларитромицина, диритромицина, основания эритромицина, эритромицина эстолата, эритромицина этил-сукцината, эритромицина лактобионата и эритромицина стеарата. По меньшей мере одно прочее противовоспалительное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из азтреонама, бацитрацина, хлорамфеникола натрия сукцината, клиндамицина гидрохлорида, клиндамицина пальмитата гидрохлорида, клиндамицина фосфата, имипенема и циластатина натрия, меропенема, макрокристаллов нитрофурантоина, микрокристаллов нитрофурантоина, квинупристин/дальфопристина, спектиномицина гидрохлорида, триметоприма и ванкомицина гидрохлорида (см., например, р. 24-214, Nursing 2001 Drug Handbook).

По меньшей мере одно инотропное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из амринона лактата, дигоксина и милринона лактата. По меньшей мере одно противоаритмическое средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из аденозина, амиодарона гидрохлорида, атропина сульфата, бретилияума тозилата, дилтиазема гидрохлорида, дизопирамида, дизопирамида фосфата, эсмолола гидрохлорида, флечианида ацетата, ибупрофена, фенитоина, лидокаина гидрохлорида, мексилетина гидрохлорида, морицизина гидрохлорида, фенитоина, фенитоина натрия, прокаинамида гидрохлорида, пропафенона гидрохлорида, пропранолола гидрохлорида,

да, квинидина бисульфата, квинидина глюконата, квинидина полигалактоуроната, квинидина сульфата, соталолола, токаинида гидрохлорида и верапамила гидрохлорида. По меньшей мере одно антиангинальное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из амлодипидина безилата, амила нитрита, бепридила гидрохлорида, дилтиазема гидрохлорида, изосорбита динитрата, изосорбита мононитрата, надолола, никардипина гидрохлорида, нифедипина, нитроглицерина, пропранолола гидрохлорида, верапамила и верапамила гидрохлорида. По меньшей мере одно антигипертензивное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из ацебутолола гидрохлорида, амлодипина безилата, атенолола, беназеприла гидрохлорида, бетоксалола гидрохлорида, бизопролола фумарата, кандесартана цилексетила, каптоприла, картеолола гидрохлорида, карведилола, клонидина, клонидина гидрохлорида, диазоксид, дилтиазема гидрохлорида, доксazosина мезилата, эналаприлата, эналаприла малеата, эпросартана мезилата, фелодипина, фенолдопама мезилата, фосиноприла натрия, гуанабенца ацетата, гуанадрела сульфата, гуанфацина гидрохлорида, гидралазина гидрохлорида, ирбесартана, израдипина, лабеталола гидрохлорида, лизиноприла, лозартана калия, метилдопы, метилдопатгидрохлорида, метопролола сукцината, метопролола тартрата, миноксидила, мозексиприла гидрохлорида, надолола, никардипина гидрохлорида, нифедипина, низолдипина, нитропруссид натрия, пентбутолола сульфата, периндоприла эрбумина, фентоламина мезилата, пиндолола, празосина гидрохлорида, пропранолола гидрохлорида, квионаприла гидрохлорида, рамиприла, телмисартана, теразозина гидрохлорида, тимолола малеата, трандолаприла, валсартана и верапамила гидрохлорида. По меньшей мере одно антилипидемическое средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из аторвастатина кальция, церивастатина натрия, холестирамина, колестипола гидрохлорида, фенофибрата (микронизированного), флувастатина натрия, гемфиброзила, ловастатина, ниацина, правастатина натрия и симвастатина. По меньшей мере одно прочее CV лекарственное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из абциксимаба, алпростадилла, арбутамина гидрохлорида, цилостазола, клопидогрела бисульфата, дипиридамола, эптифибатида, мидодрина гидрохлорида, пентоксифиллина, тиклопидина гидрохлорида и тирофибана гидрохлорида (см., например, p. 215-336, Nursing 2001 Drug Handbook).

По меньшей мере один ненаркотический анальгетик или жаропонижающее средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из ацетаминофена, аспирина, холина магния трисалицилата, дифлунизала и магния салицилата. По меньшей мере одно нестероидное противовоспалительное лекарственное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из целекоксиба, диклофенака калия, диклофенака натрия, этодолака, фенопрофена кальция, флупрофена, ибупрофена, индометацина, индометацина натрия тригидрата, кетопрофена, каторолака трометамина, набуметона, напроксена, напроксена натрия, оксaproзина, пироксикама, рофекоксиба и сулиндака. По меньшей мере один наркотический или опиодный анальгетик может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из альфентанила гидрохлорида, бупренорфина гидрохлорида, бутторфанолола тартрата, кодеина фосфата, кодеина сульфата, фентанила цитрата, трансдермальной системы фентанила, фентанила для введения через слизистую оболочку, гидроморфона гидрохлорида, меперидина гидрохлорида, метадона гидрохлорида, морфина гидрохлорида, морфина сульфата, морфина тартрата, нальбуфина гидрохлорида, оксикодона гидрохлорида, оксикодона пектината, оксиморфона гидрохлорида, пентазоцина гидрохлорида, пентазоцина гидрохлорида и налоксона гидрохлорида, пентазоцина лактата, пропоксифена гидрохлорида, пропоксифена напсилата, ремифентанила гидрохлорида, суфентанила цитрата и трамадола гидрохлорида. По меньшей мере одно седативное гипнотическое средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из хлоралгидрата, эстазолама, флуразепама гидрохлорида, пентобарбитала, пентобарбитала натрия, фенобарбитала натрия, секобарбитала натрия, темазепама, триазолама, залеплона и золпидема тартрата. По меньшей мере одно противосудорожное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из ацетазоламида натрия, карбамазепина, клонезепама, клоразепата дикалия, диазепама, дивалпрекса натрия, этосуксимид, фосфенитоина натрия, габапентина, ламотригина, сульфата магния, фенобарбитала, фенобарбитала натрия, фенитоина, фенитоина натрия, фенитоина натрия (длительного действия), примидона, тиагабина гидрохлорида, топирамата, вальпроата натрия и вальпроевой кислоты. По меньшей мере один антидепрессант может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из амитриптилина гидрохлорида, амитриптилина памоата, амоксапина, бупропиона гидрохлорида, циталопрама гидробромида, клопирамина гидрохлорида, дезипрамина гидрохлорида, доксепина гидрохлорида, флуоксетина гидрохлорида, имипрамина гидрохлорида, имипрамина памоата, миртазапина, нефадозона гидрохлорида, нортриптилина гидрохлорида, пароксетина гидрохлорида, фенолзина сульфата, сертралина гидрохлорида, транилципромина сульфата, тримипрамина малеата и венлафаксина гидрохлорида. По меньшей мере одно седативное лекарственное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из альпразолама, буспирона гидрохлорида, хлордиазепоксида, хлордиазепоксида гидрохлорида, клоразепата дикалия, диазепама, доксепина гидрохлорида, гидроксизина эмбоната, гидроксизина гидрохлорида, гидроксизина памоата, лоразепама, мефробамата, мидазолама гидрохлорида и оксазепам. По меньшей мере одно антипсихотическое лекарственное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из хлорпромазина гидрохлорида, клозапина, флуфеназина деканоата,

флуфеназина энантиата, флуфеназина гидрохлорида, галоперидола, галоперидола деканоата, галоперидола лактата, локсапина гидрохлорида, локсапина сукцината, мезоридазина безилата, молидона гидрохлорида, оланзапина, перфеназина, пимозиды, прохлорперазина, кветиапина фумарата, рисперидона, тиоридазина гидрохлорида, титиксена, титиксена гидрохлорида и трифлуоперазина гидрохлорида. По меньшей мере один стимулятор центральной нервной системы может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из амфетамина сульфата, кофеина, декстроамфетамина сульфата, доксапрама гидрохлорида, метамфетамина гидрохлорида, метилфенидата гидрохлорида, модафинила, пемолина и фентермина гидрохлорида. По меньшей мере одно противопаркинсоническое средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из амантадина гидрохлорида, бензтропина мезилата, биперидена гидрохлорида, биперидена лактата, бромкриптина мезилата, карбидопа-леводопы, энтакапина, леводопы, перголида мезилата, прамипексола дигидрохлорида, ропинирола гидрохлорида, селегилина гидрохлорида, толкапона и тригексилфенидила гидрохлорида. По меньшей мере одно прочее средство для центральной нервной системы может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из бупропиона гидрохлорида, донепезила гидрохлорида, дроперидола, флувоксамина малеата, карбоната лития, цитрата лития, наратриптана гидрохлорида, никотина полакриллекса, трансдермальной системы никотина, пропофола, ризатриптана бензоата, сибутамина гидрохлорида моногидрата, суматриптана сукцината, такрина гидрохлорида и золмитриптана (см., например, p. 337-530 of Nursing 2001 Drug Handbook).

По меньшей мере одно холинергическое средство (например, парасимпатомиметик) может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из бетанехола хлорида, эдрофония хлорида, неостигмина бромида, неостигмина метилсульфата, физостигмина салицилата и пиридостигмина бромида. По меньшей мере одно антихолинергическое средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из атропина сульфата, дициломина гидрохлорида, гликопирролата, хиосциамина, хиосциамина сульфата, пропентелина бромида, скополамина, скополамина бутилбромида и скополамина гидробромида. По меньшей мере одно адренергическое средство (симпатомиметик) может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из добутамина гидрохлорида, дофамина гидрохлорида, метараминола битартрата, норадреналина битартрата, фенилэфрина гидрохлорида, псевдоэфедрина гидрохлорида и псевдоэфедрина сульфата. По меньшей мере один адренергический блокатор (симпатолитик) может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из дигидроэрготамина мезилата, эрготамина тартрата, метисергида малеата и пропранолола гидрохлорида. По меньшей мере один релаксант скелетной мускулатуры может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из баклофена, кариспродола, хлорзоксазона, циклобензаприна гидрохлорида, дантролена натрия, метокарбамола и тизанидина гидрохлорида. По меньшей мере один нервно-мышечный блокатор может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из атракурия безилата, цисатракурия безилата, доксакурия хлорида, мивакурия хлорида, панкурония бромида, пипекурония бромида, рапакурония бромида, рокурония бромида, сукцинила хлорида, турбокурарина хлорида и венокурония бромида (см., например, p. 531-84 Nursing 2001 Drug Handbook).

По меньшей мере одно антигистаминное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из бромфенирамина малеата, цетиразина гидрохлорида, хлорфенирамина малеата, клемастина фумарата, ципрогептадина гидрохлорида, дифенгидрамина гидрохлорида, фексофенадина гидрохлорида, лоратидина, прометазина гидрохлорида, прометазина теоклата и трипролидина гидрохлорида. По меньшей мере один бронходилататор может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из альбутерола, альбутерола сульфата, аминофиллина, атропина сульфата, эфедрина сульфата, адреналина, адреналина битартрата, адреналина гидрохлорида, ипратропиума бромида, изопротеренола, изопротеренола гидрохлорида, изопротеренола сульфата, левальбутерола гидрохлорида, метапротеренола сульфата, окситрифиллина, пиребутерола ацетата, сальметерола ксинафоата, тербуталина сульфата и теофиллина. По меньшей мере одно отхаркивающее средство или средство против кашля может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из бензоната, кодеина фосфата, кодеина сульфата, декстраметорафана гидробромида, дифенгидрамина гидрохлорида, гуайфенезина и гидроморфона гидрохлорида. По меньшей мере одно прочее лекарственное средство для дыхательных путей может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из ацетилцистеина, беклометазона дипропионата, берактанта, будезонида, кальфактанта, кромолина натрия, дорназы альфа, эпипростенола натрия, флунизотида, флуказона пропионата, монтелукаста натрия, недокромила натрия, паливизумаба, триамцинолона ацетонида, зафирлукаста и zileutona (см., например, p. 585-642, Nursing 2001 Drug Handbook).

По меньшей мере один антацид, адсорбент или средство, устраняющее метеоризм, может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из карбоната алюминия, гидроксида алюминия, карбоната кальция, магалдрата, гидроксида магния, оксида магния, симетикона и бикарбоната натрия. По меньшей мере один пищеварительный фермент или средство, растворяющее желчные камни, может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из панкреатина панкрелипазы и урсодиола. По меньшей мере одно средство против диареи может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из аттапульгита, субсалицилата висмута, кальция поликарбофила, дифеноксилата гидрохлорида и атропина сульфата, лоперамида, октреотида ацетата, настойки опиума и настойки опиума

хлорида и атропина сульфата, лоперамида, октреотида ацетата, настойки опиума и настойки опиума (камфорной). По меньшей мере одно слабительное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из бисакодила, кальция поликарбофила, каскара саграда, ароматического жидкого экстракта каскара саграда, жидкого экстракта каскара саграда, касторового масла, докузата кальция, докузата натрия, глицерина, лактулозы, цитрата магния, гидроксида магния, сульфата магния, метилцеллюлозы, минерального масла, полиэтиленгликоля или раствора электролита, псилиума, сенны и фосфата натрия. По меньшей мере одно противорвотное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из хлорпромазина гидрохлорида, дименгидрината, долазетрона мезилата, дро-набинола, гранизетрона гидрохлорида, меклизина гидрохлорида, метоклопрамида гидрохлорида, ондансетрона гидрохлорида, перфеназина, прохлорперазина, прохлорперазина эдизилата, прохлорперазина малеата, прометазина гидрохлорида, скополамина, триэтилперазина малеата и триметобензамида гидрохлорида. По меньшей мере одно лекарственное средство против язвы может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из циметидина, циметидина гидрохлорида, фамотидина, ланзопразола, мизопростола, низатидина, омепразола, рабепразола натрия, ранитидина висмута цитрата, ранитидина гидрохлорида и сукралфата (см., например, р. 643-95, Nursing 2001 Drug Handbook).

По меньшей мере один кортикостероид может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из бетаметазона, бетаметазона ацетата или бетаметазона натрия фосфата, бетаметазона натрия фосфата, ацетата кортизона, дексаметазона, дексаметазона ацетата, дексаметазона натрия фосфата, флу-дроацетата кортизона, гидрокортизона, гидроацетата кортизона, гидрокортизона ципионата, гидрокорти-зона натрия фосфата, гидрокортизона натрия сукцината, метилпреднизолона, метилпреднизолона ацета-та, метилпреднизолона натрия сукцината, преднизолона, преднизолона ацетата, преднизолона натрия фосфата, преднизолона тебутата, преднизона, триамцинолона, триамцинолона ацетонида и триамцино-лона диацетата. По меньшей мере один андроген или анаболический стероид может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из даназола, флуоксиместерона, метилтестостерона, нандро-лона деканоата, нандролона фенпропионата, тестостерона, тестостерона ципионата, тестостерона энанта-та, тестостерона пропионата и трансдермальной системы тестостерона. По меньшей мере один эстроген или прогестин может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из этерифициро-ванных эстрогенов, эстрадиола, эстрадиола ципионата, трансдермальной системы эстради-ол/норэтиндрона ацетата, эстрадиола валерата, эстрогенов (конъюгированных), эстропипата, этинилэст-радиола, этинилэстрадиола и дезогестрела, этинилэстрадиола и этиндиола диацетата, этинилэстрадиола и дезогестрела, этинилэстрадиола и этиндиола диацетата, этинилэстрадиола и левоноргестерела, этинилэ-страдиола и норэтиндрона, этинилэстрадиола и норэтиндрона ацетата, этинилэстрадиола и норгестимата, этинилэстрадиола и норгестрела, этинилэстрадиола и норэтиндрона и ацетата и фумарата железа, левон-оргестерела, медроксипрогестерона ацетата, местранола и норэтиндрона, норэтиндрона, норэтиндрона ацетата, норгестрела и прогестерона. По меньшей мере один гонадотропин может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из ганиреликса ацетата, гонадорелина ацетата, гистрелина аце-тата и менотропинов. По меньшей мере одно противодиабетическое средство или глюкагон может пред-ставлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из акарбозы, хлорпропамида, глимегириды, глипизиды, глюкагона, глибуриды, инсулина, метформина гидрохлорида, миглиты, пиоглитазона гидро-хлорида, репаглиниды, розиглитазона малеата и троглитазона. По меньшей мере один гормон щитовид-ной железы может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из левотироксина натрия, лиотиронина натрия, лиотрикса и тироида. По меньшей мере один антагонист гормона щитовид-ной железы может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из метимазола, йоди-да калия, йодида калия (насыщенный раствор), пропилтиоурацила, радиоактивного йода (йодид натрия ¹³¹I) и концентрированного раствора йода. По меньшей мере один гормон гипофиза может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из кортикотропина, козинотропина, десмопрессина ацетата, леупролида ацетата, кортикотропина продленного действия, соматрема, соматропина и вазо-прессина. По меньшей мере одно лекарственное средство, подобное гормону парашитовидной железы, может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из кальцифедиола, кальцитонина (человека), кальцитонина (лососа), кальцитриола, дигидротахистерола и этидроната династрия (см., на-пример, р. 696-796, Nursing 2001 Drug Handbook).

По меньшей мере один диуретик может представлять собой по меньшей мере одно средство, вы-бранное из ацетазоламида, ацетазоламида натрия, амилорида гидрохлорида, буметанида, хлорталидона, этакрината натрия, этакриновой кислоты, фуросемида, гидрохлортиазида, индапамида, маннита, метола-зона, спиронолактона, торсемида, триамтерена и мочевины. По меньшей мере один раствор электролита или замещающий раствор может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из аце-тата кальция, карбоната кальция, хлорида кальция, цитрата кальция, глюбионата кальция, глюцептата кальция, глюконата кальция, лактата кальция, фосфата кальция (двухосновного), фосфата кальция (трех-основного), декстрана (высокомолекулярного), декстрана (низкомолекулярного), гетакрахмала, хлорида магния, сульфата магния, ацетата калия, бикарбоната калия, хлорида калия, глюконата калия, раствора Рингера для инъекций, раствора Рингера для инъекций (лактатного) и хлорида натрия. По меньшей мере одно подкисляющее или подщелачивающее средство может представлять собой по меньшей мере одно

средство, выбранное из бикарбоната натрия, лактата натрия и трометамин (см., например, р. 797-833, Nursing 2001 Drug Handbook).

По меньшей мере одно средство для повышения уровня гемоглобина в крови может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из фумарата железа, глюконата железа, сульфата железа, сульфата железа (высушенного), декстрана железа, сорбита железа, комплекса полисахарид-железо и комплекса глюконата железа с натрием. По меньшей мере один антикоагулянт может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из ардепарина натрия, дальтепарина натрия, данапароида натрия, эноксапарина натрия, гепарина кальция, гепарина натрия и варфарина натрия. По меньшей мере одно производное крови может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из альбумина 5%, альбумина 25%, антигемофильного фактора, антиингибиторного коагулянтного комплекса, антитромбина III (человека), фактора IX (человека), комплекса фактора IX и фракций белков плазмы. По меньшей мере один тромболитический фермент может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из альтеплазы, анистреплазы, ретеплазы (рекомбинантной), стрептокиназы и урокиназы (см., например, р. 834-66, Nursing 2001 Drug Handbook).

По меньшей мере одно алкилирующее лекарственное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из бисульфана, карбоплатина, кармустина, хлорамбуцила, цисплатина, циклофосамида, ифосфамида, ломустина, мехлорэтамину гидрохлорида, мелфалана, мелфалана гидрохлорида, стрептозоцина, темозололмида и тиотепы. По меньшей мере один антиметаболит может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из капецитабина, кладрибина, цитарабина, флоксуридина, флударабина фосфата, фторурацила, гидроксимочевина, меркаптопурина, метотрексата, метотрексата натрия и тиогуанина. По меньшей мере одно антибиотическое противоопухолевое средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из блеомицина сульфата, дактиномицина, даунорубина липосомального цитрата, даунорубина гидрохлорида, доксорубина гидрохлорида, липосомального доксорубина гидрохлорида, эпирубина гидрохлорида, идарубина гидрохлорида, митомицина, пентостатина, пликамицина и валрубина. По меньшей мере одно противоопухолевое средство, которое изменяет гормональный баланс, может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из анастрозола, бикалутамида, эстрамустина фосфата натрия, экзестана, флутамида, гозерелина ацетата, лектрозола, леупролида ацетата, магестрола ацетата, нилутамида, тамоксифена цитрата, тестолактона и торемифена цитрата. По меньшей мере одно прочее противоопухолевое средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из аспарагиназы, бацилл Кальметта-Герена (BCG) (живых интравезикулярных), декарбазина, доцетаксела, этопзида, этопзида фосфата, гемцитабина гидрохлорида, иринотекана гидрохлорида, митотана, митоксантрона гидрохлорида, паклитаксела, пегаспаргазы, порфимера натрия, прокарбазина гидрохлорида, ритуксимаба, тенипозид, топотекана гидрохлорида, трастузумаба, третиноина, винбластина сульфата, винкристина сульфата и винорелбина тартрата (см., например, р. 867-963, Nursing 2001 Drug Handbook).

По меньшей мере один иммунодепрессант может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из азатиоприна, базиликсимаба, циклоспорина, даклизумаба, лимфоцитарного иммуноглобулина, муромонаб-CD3, микофенолата мофетила, микофенолата мофетила гидрохлорида, сиролимуса и такролимуса. По меньшей мере одна вакцина или токсид может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из вакцины BCG, противохолерной вакцины, токсидов дифтерии и столбняка (адсорбированных), адсорбированных токсидов дифтерии и столбняка и бесклеточной вакцины против коклюша, токсидов дифтерии и столбняка и вакцины против коклюша с цельными клетками, вакцины против *Haemophilus b* на основе конъюгата, вакцины против гепатита А (инактивированной), вакцины против гепатита В (рекомбинантной), трехвалентной вакцины против вируса гриппа типов А и В 1999-2000 (очищенный поверхностный антиген), трехвалентной вакцины против вируса гриппа типов А и В 1999-2000 (субвирион или очищенный субвирион), трехвалентной вакцины против вируса гриппа типов А и В 1999-2000 (целый вирион), вакцины против вируса японского энцефалита (инактивированной), вакцины против болезни Лайма (рекомбинантной OspA), вакцины против вируса кори и свинки и краснухи (живой), вакцины против вируса кори и свинки и краснухи (живой аттенуированной), вакцины против вируса кори (живой аттенуированной), вакцины на основе менингококкового полисахарида, вакцины против вируса кори (живой), вакцины против чумы, пневмококковой вакцины (поливалентный), вакцины против вируса полиомиелита (инактивированной), вакцины против вируса полиомиелита (живой, пероральной, трехвалентной), вакцины против бешенства (адсорбированной), вакцины против бешенства (диплоидные клетки человека), вакцины против вируса краснухи и свинки (живой), вакцины против вируса краснухи (живой аттенуированной), токсид столбняка (адсорбированного), токсид столбняка (жидкого), вакцины против тифа (пероральной), вакцины против тифа (парентеральной), вакцины на основе полисахарида против Vi тифа, вакцины против вируса ветряной оспы и вакцины против желтой лихорадки. По меньшей мере один антитоксин или антивенин может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из антивенина паука черной вдовы, антитоксина против змеиного яда *Crotalidae* (поливалентного), антитоксина дифтерии (эквина) и антивенина *Micrurus fulvius*. По меньшей мере одна иммунная сыворотка может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из иммуноглобулина против цитомегаловируса (внутривенного), иммуноглобулина против гепатита В (чело-

века), внутримышечного иммуноглобулина, внутривенного иммуноглобулина, иммуноглобулина против бешенства (человека), внутривенного иммуноглобулина против респираторно-синцитиального вируса (человека), иммуноглобулина Rh₀ (D) (человека), внутривенного иммуноглобулина Rh₀ (D) (человека), иммуноглобулина против столбняка (человека) и иммуноглобулина против varicella-zoster. По меньшей мере одно модифицирующее биологический ответ средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из альдеслейкина, эпоэтина-альфа, филграстима, глатирамера ацетата для инъекций, интерферона альфакон-1, интерферон альфа-2а (рекомбинантного), интерферона альфа-2b (рекомбинантного), интерферона бета-1а, интерферона бета-1b (рекомбинантного), интерферона гамма-1b, левамизола гидрохлорида, опрелвекима и сарграмостима (см., например, р. 964-1040, Nursing 2001 Drug Handbook).

По меньшей мере одно противомикробное средство для глаз может быть выбрано из бацитрацина, хлорамфеникола, ципрофлоксацина гидрохлорида, эритромицина, гентамицина сульфата, офлоксацина 0,3%, полимиксина В сульфата, сульфацида натрия 10%, сульфацида натрия 15%, сульфацида натрия 30%, тобрамицина и видабана. По меньшей мере одно противовоспалительное средство для глаз может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из дексаметазона, дексаметазона натрия фосфата, диклофенака натрия 0,1%, фторметолона, флупрофена натрия, каторолака трометамин, преднизолона ацетата (суспензии) и преднизолона натрия фосфата (раствора). По меньшей мере один миотик может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из ацетилхолина хлорида, карбахола (внутриглазного), карбахола (местного), экотиофата иодида, пилокарпина, пилокарпина гидрохлорида и пилокарпина нитрата. По меньшей мере один мидриатик может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из атропина сульфата, циклопентолята гидрохлорида, адреналина гидрохлорида, эpineфрина бората, гоматропина гидрохлорида, фенилэфрина гидрохлорида, скополамина гидрохлорида и тропикамида. По меньшей мере одно сосудосуживающее средство для глаз может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из нафазолина гидрохлорида, оксиметазолина гидрохлорида и тетрагидрозолина гидрохлорида. По меньшей мере одно прочее средство для глаз может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из апраклонида гидрохлорида, бетоксалола гидрохлорида, бримонидина тартрата, картеолола гидрохлорида, дипивефрина гидрохлорида, дорзоламида гидрохлорида, эмедастина дифумарата, флуоресцеина натрия, кетотифена фумарата, латанопроста, левобунолола гидрохлорида, метипранолола гидрохлорида, хлорида натрия (гипертонического) и тимолола малеата. По меньшей мере одно средство для ушей может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из борной кислоты, пероксида карбамида, хлорамфеникола и конденсата олеата триэтаноламина полипептида. По меньшей мере одно лекарственное средство для носа может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из беклометазона дипропионата, будезонида, эфедрин сульфата, адреналина гидрохлорида, флунизолида, флуказона пропионата, нафазолина гидрохлорида, оксиметазолина гидрохлорида, фенилэфрина гидрохлорида, тетрагидрозолина гидрохлорида, триамцинолона ацетонида и ксилометазолина гидрохлорида (см., например, р. 1041-97, Nursing 2001 Drug Handbook).

По меньшей мере одно противомикробное средство для местного применения может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из ацикловира, амфотерицина В, крема с азелаиновой кислотой, бацитрацина, бутконазола нитрата, клиндамицина фосфата, клотримазола, эконазола нитрата, эритромицина, гентамицина сульфата, кетоназола, мафенида ацетата, метронидазола (для местного применения), миконазола нитрата, мупироцина, нафтифина гидрохлорида, неомицина сульфата, нитрофуразона, нистатина, сульфадиазина серебра, тербинафина гидрохлорида, терконазола, тетрациклина гидрохлорида, тиокконазола и толнафтата. По меньшей мере один скабицид или педикулицид может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из кротамитона, линдана, перметрина и пиретринов. По меньшей мере один кортикостероид для местного применения может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из бетаметазона дипропионата, бетаметазона валерата, клобетазола пропионата, дезонида, дезоксиметазона, дексаметазона, дексаметазона натрия фосфата, дифлоразона диацетата, флуоцинолона ацетонида, флуоцинида, флурандренолида, флуказона пропионата, галционида, гидрокортизона, гидроацетата кортизона, гидрокортизона бутирата, гидрокортизона валерата, мометазона фуората и триамцинолона ацетонида (см., например, р. 1098-1136, Nursing 2001 Drug Handbook).

По меньшей мере один витамин или минерал может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из витамина А, комплекса витаминов В, цианкобаламина, фолиевой кислоты, гидроксикобаламина, лейковорина кальция, ниацина, ниацинамида, пиридоксина гидрохлорида, рибофлавина, тиамин гидрохлорида, витамина С, витамина D, хлоркальциферола, эргокальциферола, аналога витамина D, доксеркальциферола, парикальцитол, витамина Е, аналога витамина К, фитонадиона, фторида натрия, фторида натрия (местного), микроэлементов, хрома, меди, йода, марганца, селена и цинка. По меньшей мере одно калорийное средство может представлять собой по меньшей мере одно средство, выбранное из аминокислот для инфузий (кристаллических), аминокислот для инфузий в декстрозе, аминокислот для инфузий с электролитами, аминокислот для инфузий с электролитами в декстрозе, аминокислот для инфузий при печеночной недостаточности, аминокислот для инфузий при высоком метаболи-

ческом стрессе, аминокислот для инфузий при почечной недостаточности, декстрозы, жировых эмульсий и триглицеридов средней цепи (см., например, p. 1137-63, Nursing 2001 Drug Handbook).

Композиции антител против IL-23p19 по настоящему изобретению, кроме того, могут содержать по меньшей мере одно из любых пригодных и эффективных количеств композиции или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно антитело против IL-23p19, которое приводят в контакт с клеткой, тканью, органом, животным или пациентом, или вводят в клетку, ткань, орган, животному или пациенту, нуждающемуся в таком модулировании, воздействии или терапии, кроме того, необязательно содержащей по меньшей мере одно средство, выбранное из антагониста TNF (например, но не ограничиваясь ими, химического или белкового антагониста TNF, моноклонального или поликлонального антитела против TNF или фрагмента, растворимого рецептора для TNF (например, p55, p70 или p85) или фрагмента, их слитых полипептидов или низкомолекулярного антагониста TNF, например связывающего TNF белка I или II (TBP-I или TBP-II), нерелимомаба, инфликсимаба, энтерацепта, CDP-571, CDP-870, афелимомаба, ленерцепта и т.п.), противоревматического средства (например, метотрексата, ауранфина, ауротиоглюкозы, азатиоприна, этанерцепта, золота натрия тиомалата, гидроксихлорокина сульфата, лефлуномида, сульфасалзина), мышечного релаксанта, наркотического средства, нестероидного противовоспалительного лекарственного средства (NSAID), обезболивающего средства, анестетика, седативного средства, местного анестетика, нервно-мышечного блокатора, противомикробного средства (например, аминогликозида, противогрибкового средства, противопаразитарного средства, противовирусного средства, карбапенема, цефалоспорины, фторхинолона, макролида, пенициллина, сульфонида, тетрациклина, другого противомикробного средства), противопсориазного средства, кортикостероида, анаболического стероида, средства против диабета, минерала, питательного вещества, средства для щитовидной железы, витамина, связанного с кальцием гормона, средства против диареи, средства против кашля, противорвотного средства, средства против язвы, слабительного средства, антикоагулянта, эритропоэтина (например, эпоэтина альфа), филграстима (например, G-CSF, Neupogen), сарграмостима (GM-CSF, Leukine), средства для иммунизации, иммуноглобулина, иммунодепрессанта (например, базиликсимаба, циклоспорина, даклизумаба), гормона роста, заместительного гормонального лекарственного средства, модулятора эстрогеновых рецепторов, мидриатика, средства против циклоплегии, алкилирующего средства, антимаболита, ингибитора митоза, радиофармацевтического средства, антидепрессанта, средства против мании, антипсихотического средства, анксиолитика, гипнотического средства, симпатомиметика, стимулирующего средства, донепезила, такрина, лекарственного средства от астмы, бета-агониста, стероида для ингаляции, ингибитора лейкотриена, метилксантина, кромолина, адреналина или аналога, дорназы альфа (пульмозим), цитокина или антагониста цитокина. Неограничивающие примеры таких цитокинов включают, но не ограничиваются ими, любой из от IL-1 до IL-23 (например, IL-1, IL-2 и т.д.). Пригодные дозы хорошо известны в данной области; см., например, Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000), все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

Такие противоопухолевые или противоинокционные средства также могут включать молекулы токсинов, которые ассоциированы, связаны, которые совместно составляют или совместно вводят по меньшей мере с одним антителом по настоящему изобретению. Действие токсина необязательно может быть направлено на селективное уничтожение патологической клетки или ткани. Патологическая клетка может представлять собой злокачественную или другую клетку. Такие токсины могут представлять собой, но не ограничиваться ими, очищенный или рекомбинантный токсин или фрагмент токсина, содержащий по меньшей мере один функциональный цитотоксический домен токсина, например, выбранного по меньшей мере из одного из рицина, дифтерийного токсина, токсина змеиного яда или бактериального токсина. Термин токсин также включает как эндотоксины, так и экзотоксины, продуцируемые природными, мутантными или рекомбинантными бактериями или вирусами, которые могут вызывать любое патологическое состояние у человека и других млекопитающих, в том числе токсиновый шок, который может привести к смерти. Такие токсины могут включать, но не ограничиваться ими, термостабильный (LT) энтеротоксин энтеротоксигенных *E. coli*, термостабильный энтеротоксин (ST), цитотоксин *Shigella*, энтеротоксины *Aeromonas*, токсин-1 синдрома токсического шока (TSST-1), стафилококковый энтеротоксин A (SEA), B (SEB) или C (SEC), стрептококковые энтеротоксины и т.п. Такие бактерии включают, но не ограничиваются ими, штаммы или виды энтеротоксигенных *E. coli* (ETEC), энтерогеморрагических *E. coli* (например, штаммы серотипа 0157:H7), штаммы *Staphylococcus* (например, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*), штаммы *Shigella* (например, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* и *Shigella sonnei*), штаммы *Salmonella* (например, *Salmonella typhi*, *Salmonella cholerae-suis*, *Salmonella enteritidis*), штаммы *Clostridium* (например, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum*), штаммы *Campylobacter* (например, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus*), штаммы *Helicobacter* (например, *Helicobacter pylori*), штаммы *Aeromonas* (например, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas caviae*), *Pleisomonas shigelloides*, *Yersinia enterocolitica*, штаммы *Vibrios* (например, *Vibrios cholerae*, *Vibrios parahemolyticus*), штаммы *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Streptococci*; см., например, Stein, ed., *INTERNAL MEDICINE*, 3rd ed., p. 1-13, Little, Brown and Co., Boston (1990), Evans et

al., eds., *Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control*, 2d. Ed., p. 239-254, Plenum Medical Book Co., New York (1991), Mandell et al., *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 3d. Ed., Churchill Livingstone, New York (1990), Berkow et al., eds., *The Merck Manual*, 16th edition, Merck & Co., Rahway, NJ, 1992, Wood et al., *FEMS Microbiology Immunology*, 76:121-134 (1991), Marrack et al., *Science*, 248:705-711 (1990), содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

Соединения, композиции или сочетания антител против IL-23p19 по настоящему изобретению, кроме того, могут содержать по меньшей мере одно из любых пригодных дополнительных веществ, таких как, но не ограничиваясь ими, разбавитель, связующее вещество, стабилизатор, буферы, соли, липофильные растворители, консервант, адъювант или сходные с ними. Фармацевтически приемлемые дополнительные вещества являются предпочтительными. Неограничивающие примеры и способы получения таких стерильных растворов хорошо известны в данной области, такие как, но не ограничиваясь этим, Gennaro, Ed., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Co. (Easton, PA) 1990. Обычно можно выбирать фармацевтически приемлемые носители, которые являются приемлемыми для способа введения, растворимости и/или стабильности композиции антитела против IL-23p19, фрагмента или варианта, как хорошо известно в данной области или как описано в настоящем описании.

Фармацевтические эксципиенты и добавки, пригодные для композиции по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, белки, пептиды, аминокислоты, липиды и углеводы (например, сахара, в том числе моносахариды, ди-, три-, тетра- и олигосахариды; производные сахаров, такие как альдиты, альдоновые кислоты, этерифицированные сахара и т.п.; и полисахариды или полимеры сахаров), которые могут быть представлены отдельно или в сочетании, составляя отдельно или в сочетании 1-99,99% по массе или по объему. Иллюстративные белковые эксципиенты включают сывороточный альбумин, такой как сывороточный альбумин человека (HSA), рекомбинантный альбумин человека (гНА), желатин, казеин и т.п. Репрезентативные компоненты аминокислот/антител, которые также могут функционировать с буферной емкостью, включают аланин, глицин, аргинин, бетаин, гистидин, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, цистеин, лизин, лейцин, изолейцин, валин, метионин, фенилаланин, аспартам и т.п. Одной предпочтительной аминокислотой является глицин.

Углеводные эксципиенты, пригодные для применения в соответствии с этим изобретением, включают, например, моносахариды, такие как фруктоза, мальтоза, галактоза, глюкоза, D-манноза, сорбоза и т.п.; дисахариды, такие как лактоза, сахароза, трегалоза, целлобиоза и т.п.; полисахариды, такие как рафиноза, мелизитоза, мальтодекстрины, декстраны, крахмалы и т.п.; и альдиты, такие как маннит, ксилит, мальтит, лактит, ксилит сорбит (глюцит), миоинозитол и т.п. Предпочтительные углеводные эксципиенты для применения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой маннит, трегалозу и рафинозу.

Композиции антител против IL-23p19 также могут включать буфер или изменяющее pH вещество; как правило, буфер представляет собой соль, полученную из органической кислоты или основания. Репрезентативные буферы включают соли органических кислот, такие как соли лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, глюконовой кислоты, угольной кислоты, винно-каменной кислоты, янтарной кислоты, уксусной кислоты или фталевой кислоты; Tris, гидрохлорид трометамина или фосфатные буферы. Предпочтительными буферами для применения в композициях по настоящему изобретению являются соли органических кислот, такие как цитрат.

Кроме того, композиции антител против IL-23p19 по этому изобретению могут включать полимерные эксципиенты/добавки, такие как поливинилпирролидоны, фикоиллы (полимерный сахар), декстраты (например, циклодекстрины, такие как 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин), полиэтиленгликоли, вкусовые добавки, противомикробные средства, подсластители, антиоксиданты, антистатические средства, поверхностно-активные вещества (например, полисорбаты, такие как "TWEEN 20" и "TWEEN 80"), липиды (например, фосфолипиды, жирные кислоты), стероиды (например, холестерин) и хелатирующие агенты (например, ЭДТА).

Эти и дополнительные известные фармацевтические эксципиенты и/или добавки, пригодные для применения в композициях антител против IL-23p19, участков или вариантов в соответствии с этим изобретением, известны в данной области, например, как приведено в "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams, (1995) и в "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), описания которых полностью включены в настоящее описание в качестве ссылок. Предпочтительные вещества носителей или эксципиентов представляют собой углеводы (например, сахариды и альдиты) и буферы (например, цитрат) или полимерные вещества. Иллюстративная молекула носителя представляет собой мукополисахарид, гиалуроновую кислоту, которые могут быть пригодны для внутрисуставной доставки.

Составы.

Как указано выше, это изобретение относится к стабильным составам, которые предпочтительно содержат фосфатный буфер с физиологическим раствором или выбранной солью, а также к поддающимся хранению растворам и составам, содержащим консервант, а также к поддающимся хранению составам для многократного применения, пригодным для фармацевтического или ветеринарного применения, содержащим по меньшей мере одно антитело против IL-23p19 в фармацевтически приемлемом составе.

Поддающиеся хранению составы содержат по меньшей мере один известный консервант или необязательно выбранный из группы, состоящей по меньшей мере из одного из фенола, м-крезола, п-крезола, о-крезола, хлоркрезола, бензилового спирта, нитрита фенилртути, феноксиэтанола, формальдегида, хлорбутанола, хлорида магния (например, гексагидрата), алкилпарабена (метил, этил, пропил, бутил и т.п.), хлорида бензалкония, хлорида бензетония, дегидроацетата натрия и тимеросала или их смесей в водном разбавителе. Можно использовать любую пригодную концентрацию или смесь, которые известны в данной области, такие как 0,0015%, или любой диапазон, значение или часть в этой области. Неограничивающие примеры включают отсутствие консерванта, приблизительно 0,1-2% м-крезол (например, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,9, 1,0%), приблизительно 0,1-3 бензиловый спирт (например, 0,5, 0,9, 1,1, 1,5, 1,9, 2,0, 2,5%), приблизительно 0,001-0,5% тимеросал (например, 0,005-1,0%), приблизительно 0,001-2,0% фенол (например, 0,05, 0,25, 0,28, 0,5, 0,9, 1,0%), 0,0005-1,0% алкилпарабен(ы) (например, 0,00075, 0,0009, 0,001, 0,002, 0,005, 0,0075, 0,009, 0,01, 0,02, 0,05, 0,075, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 0,75, 0,9, 1,0%) и т.п.

Как указано выше, это изобретение относится к изделию, содержащему упаковочный материал и по меньшей мере один флакон, содержащий раствор по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 с предусмотренными буферами и/или консервантами, необязательно в водном разбавителе, где указанный упаковочный материал содержит этикетку, на которой указано, что такой раствор можно хранить в течение периода времени 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 54, 60, 66, 72 ч или более. Кроме того, это изобретение относится к изделию, содержащему упаковочный материал, первый флакон, содержащий по меньшей мере одно лиофилизированное антитело против IL-23p19, и второй флакон, содержащий водный разбавитель, состоящий из предусмотренного буфера или консерванта, где указанный упаковочный материал содержит этикетку, на которой приведена инструкция для пациента о том, что необходимо разбавить по меньшей мере одно антитело против IL-23p19 в водном разбавителе с получением раствора, который можно хранить в течение периода времени 24 ч или более.

По меньшей мере одно антитело против IL-23p19, используемое в соответствии с настоящим изобретением, можно получать рекомбинантными способами, в том числе из клетки млекопитающего или трансгенных препаратов, или его можно очищать из других биологических источников, как описано в настоящем описании или как известно в данной области.

Количество по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 в продукте по настоящему изобретению включает количества, которые после разбавления приводят в случае влажной/сухой системы к концентрациям от приблизительно 1,0 до приблизительно 1000 мг/мл, хотя более низкие и более высокие концентрации являются пригодными и они зависят от предполагаемого носителя для доставки, например составы раствора различаются для способа с трансдермальным пластырем, легочного способа, способа доставки через слизистые или осмотического способа либо способа с микродозатором.

Предпочтительно водный разбавитель, кроме того, необязательно содержит фармацевтически приемлемый консервант. Предпочтительные консерванты включают консерванты, выбранные из группы, состоящей из фенола, м-крезола, п-крезола, о-крезола, хлоркрезола, бензилового спирта, алкилпарабена (метил, этил, пропил, бутил и т.п.), хлорида бензалкония, хлорида бензетония, дегидроацетата натрия и тимеросала или их смесей. Концентрация консерванта, используемая в составе, представляет собой концентрацию, достаточную для достижения противомикробного эффекта. Такие концентрации зависят от выбранного консерванта, и их легко определит квалифицированный специалист.

В разбавитель необязательно и предпочтительно можно добавлять другие эксципиенты, например изотонические вещества, буферы, антиоксиданты и усилители консервантов. Изотоническое вещество, такое как глицерин, широко используют в известных концентрациях. Физиологически допустимый буфер предпочтительно добавляют для обеспечения повышенного контроля pH. Составы могут охватывать широкий диапазон значений pH, такой как от приблизительно pH 4 до приблизительно pH 10, предпочтительный диапазон составляет от приблизительно pH 5 до приблизительно pH 9 и наиболее предпочтительный диапазон составляет от приблизительно pH 6,0 до приблизительно pH 8,0. Предпочтительно составы по настоящему изобретению обладают pH между приблизительно 6,8 и приблизительно 7,8. Предпочтительные буферы включают фосфатные буферы, наиболее предпочтительно фосфат натрия, в частности фосфатно-солевой буфер (PBS).

В составы или композиции можно добавлять другие добавки, такие как фармацевтически приемлемые солюбилизаторы, такие как Tween 20 (полиоксиэтилен (20) монолаурат сорбитана), Tween 40 (полиоксиэтилен (20) монопальмитат сорбитана), Tween 80 (полиоксиэтилен (20) моноолеат сорбитана), Pluronic F68 (блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена) и PEG (полиэтиленгликоль) или неионные поверхностно-активные вещества, такие как полисорбат 20 или 80 или полуксаммер 184 или 188, полиолы Pluronic®, другие блок-сополимеры и хелатирующие агенты, такие как EDTA и EGTA, для снижения агрегации. Эти добавки особенно пригодны в случае, когда для введения состава используют дозатор или пластиковый контейнер. Наличие фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества снижает склонность белка к агрегации.

Составы по настоящему изобретению можно получать посредством процесса, который включает смешивание по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 и консерванта, выбранного из группы, состоящей из фенола, м-крезола, п-крезола, о-крезола, хлоркрезола, бензилового спирта, алкилпарабена,

(метил, этил, пропил, бутил и т.п.), хлорида бензалкония, хлорида бензетония, дегидроацетата натрия и тимеросала или их смесей в водном разбавителе. Смешивание по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 и консерванта в водном разбавителе проводят с использованием общепринятых способов растворения и смешивания. Для получения пригодного состава, например, рассчитанное количество по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 в буферном растворе смешивают с требуемым консервантом в буферном растворе в количествах, достаточных для получения требуемой концентрации белка и консерванта. Варианты этого способа будут понятны среднему специалисту в данной области. Например, порядок добавления компонентов, использование дополнительных добавок, температура и pH, при которых получают состав, представляют собой факторы, которые можно оптимизировать для используемой концентрации и способа введения.

Заявленные составы могут быть предоставлены пациентам в виде прозрачных растворов или в виде двух флаконов, содержащих флакон по меньшей мере с одним лиофилизированным антителом против IL-23p19, которое разбавляют находящейся во втором флаконе водой, консервантом и/или эксципиентами, предпочтительно фосфатным буфером и/или физиологическим раствором и выбранной солью, в водном разбавителе. Как флакон с единым раствором, так и два флакона, в случае которых требуется разбавление, можно повторно использовать несколько раз и их может быть достаточно для одного или нескольких курсов лечения пациента, таким образом они могут обеспечить более удобную схему лечения, чем доступные в настоящее время средства.

Заявленные изделия по настоящему изобретению пригодны для введения в течение периода времени, находящегося в диапазоне от немедленного введения до 24 ч или более. Таким образом, заявленные изделия по настоящему изобретению обладают значительными преимуществами для пациента. Составы по этому изобретению необязательно могут безопасно храниться при температурах от приблизительно 2 до приблизительно 40°C и сохранять биологическую активность белка в течение длительных периодов времени, что таким образом позволяет указывать на этикетке на упаковке, что раствор можно хранить и/или использовать в течение периода времени 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72 или 96 ч или более. Если используют поддающийся хранению разбавитель, то такая этикетка может включать указание о применении в течение вплоть до 1-12 месяцев, полугода, полугода и/или двух лет.

Растворы по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 по этому изобретению можно получать посредством процесса, который включает смешивание по меньшей мере одного антитела с водным разбавителем. Смешивание проводят с использованием общепринятых способов растворения и смешивания. Для получения пригодного разбавителя, например, рассчитанное количество по меньшей мере одного антитела в воде или буфере смешивают в количествах, достаточных для получения белка и необязательно консерванта или буфера в требуемых концентрациях. Варианты этого способа будут понятны среднему специалисту в данной области. Например, порядок добавления компонентов, использование дополнительных добавок, температура и pH, при которых получают состав, представляют собой факторы, которые можно оптимизировать для используемой концентрации и способа введения.

Заявленные продукты могут быть предоставлены пациентам в виде прозрачных растворов или в виде двух флаконов, содержащих флакон по меньшей мере с одним лиофилизированным антителом против IL-23p19, которое разбавляют находящимся во втором флаконе водным разбавителем. Как флакон с единым раствором, так и два флакона, в случае которых требуется разбавление, можно повторно использовать несколько раз и их может быть достаточно для одного или нескольких курсов лечения пациента, таким образом они могут обеспечить более удобную схему лечения, чем доступные в настоящее время схемы.

Заявленные продукты могут быть предоставлены не непосредственно пациентам посредством снабжения аптек, клиник или других таких институтов и учреждений прозрачными растворами или двумя флаконами, содержащими по меньшей мере одно лиофилизированное антитело против IL-23p19, которое разбавляют водным разбавителем, находящимся во втором флаконе. Объем прозрачного раствора в этом случае может составлять вплоть до одного литра или даже более, что предусматривает большой резервуар, из которого меньшие порции по меньшей мере одного раствора антитела можно извлекать один или несколько раз для переноса в меньшие флаконы и распространять через аптеки или клиники среди их потребителей и/или пациентов.

Общепризнанные устройства, содержащие системы с одним флаконом, включают устройство для инъекций карандашного типа BD Pens, BD Autojector®, Humaject® NovoPen®, B-D®Pen, AutoPen® и OptiPen®, GenotropinPen®, Genotronorm Pen®, Humatro Pen®, Reco-Pen®, Roferon Pen®, Biojector®, Iject®, J-tip Needle-Free Injector®, Intraject®, Medi-Ject®, например, которые изготовлены и разработаны Becton Dickinson (Franklin Lakes, NJ, www.bectondickenson.com), Disetronic (Burgdorf, Switzerland, www.disetronic.com), Bioject, Portland, Oregon (www.bioject.com); National Medical Products, Weston Medical (Peterborough, UK, www.weston-medical.com), Medi-Ject Corp (Minneapolis, MN, www.mediject.com) и сходные пригодные устройства. Общепринятые устройства, содержащие систему с двумя флаконами, включают системы для инъекций карандашного типа для разбавления лиофилизированного лекарственного средства в резервуаре для доставки разбавленного раствора, такие как HumatroPen®. Примеры дру-

гих пригодных устройств включают предварительно заполненные шприцы, автоматические устройства для инъекций, безыгольные устройства для инъекций и безыгольные устройства для внутривенных инфузий.

Продукты, заявленные в настоящем изобретении, включают упаковочный материал. Упаковочный материал предусматривает в дополнение к информации, которую требуют контролирующие органы, условия, в которых продукт можно использовать. Упаковочный материал по настоящему изобретению предусматривает инструкции для пациента о том, что необходимо разбавить по меньшей мере одно антитело против IL-23p19 в водном разбавителе с получением раствора и использовать раствор в течение периода времени 2-24 ч или более для двух флаконов с жидким/сухим продуктом. В случае одного флакона с продуктом в виде раствора на этикетке указывают, что такой раствор можно использовать в течение периода времени 2-24 ч или выше. Заявленные в настоящем изобретении продукты пригодны для фармацевтического применения продукта у человека.

Составы по настоящему изобретению можно получать с помощью процесса, который включает смешивание по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 и выбранного буфера, предпочтительно фосфатного буфера, содержащего физиологический раствор или выбранную соль. Смешивание по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 и буфера в водном разбавителе проводят с использованием общепринятых способов растворения и смешивания. Для получения пригодного состава, например, рассчитанное количество по меньшей мере одного антитела в воде или буфере объединяют с требуемым буферным веществом в воде в количествах, достаточных для получения белка и буфера в требуемых концентрациях. Варианты этого способа будут понятны среднему специалисту в данной области. Например, порядок добавления компонентов, использование дополнительных добавок, температура и pH, при которых получают состав, представляют собой факторы, которые можно оптимизировать для используемой концентрации и способа введения.

Заявленные стабильные или поддающиеся хранению составы могут быть предоставлены пациентам в виде прозрачных растворов или в виде двух флаконов, содержащих флакон по меньшей мере с одним лиофилизированным антителом против IL-23p19, которое разбавляют находящимся во втором флаконе консервантом или буфером и эксципиентами в водном разбавителе. Как флакон с единым раствором, так и два флакона, для которых требуется разбавление, можно повторно использовать несколько раз и их может быть достаточно для одного или нескольких курсов лечения пациента, таким образом они могут обеспечить более удобную схему лечения, чем доступные в настоящее время схемы.

Другие составы или способы для стабилизации антитела против IL-23p19 могут приводить к средству, отличному от прозрачного раствора лиофилизированного порошка, содержащего антитело. Среди непрозрачных растворов находятся составы, содержащие суспензии твердых частиц, где указанные твердые частицы представляют собой композицию, содержащую антитело против IL-23p19, в виде структуры с непостоянными размерами и широко известной как микросфера, микрочастица, наночастица или липосома. Такие относительно гомогенные, по существу, сферические составы в виде твердых частиц, содержащие активное вещество, можно получать контактированием водной фазы, содержащей активное вещество, и полимера и неводной фазы с последующим выпариванием неводной фазы для обеспечения коалесценции частиц из водной фазы, как указано в U.S. 4589330. Пористые микрочастицы можно получать с использованием первой фазы, содержащей активное вещество, и полимера, диспергированного в однородном растворителе, и с удалением указанного растворителя из суспензии посредством лиофилизации или разбавления-экстракции-осаждения, как указано в U.S. 4818542. Предпочтительные полимеры для такого осаждения представляют собой синтетические сополимеры или полимеры, выбранные из группы, состоящей из желатинового агара, крахмала, арабиногалактана, альбумина, коллагена, полигликолевой кислоты, полимолочной кислоты, гликолид-L-лактида полиэпсилон-капролактона, сополимера эпсилон-капролактона и молочной кислоты, сополимера эпсилон-капролактона и гликолевой кислоты, поли-β-гидроксимасляной кислоты, оксида полиэтилена, полиэтилена, полиалкил-2-цианоакрилата, полигидроксипропанолата, полиамидов, полиаминокислот, поли-2-гидроксипропанол-DL-аспартамида, полимера сложного эфира мочевины, поли-L-фенилаланин/этиленгликоль/1,6-диизоцианатгексана и полиметилметакрилата. Особенно предпочтительными полимерами являются полимеры сложных эфиров, такие как полигликолевая кислота, полимолочная кислота, гликолид-L-лактид полиэпсилон-капролактона, сополимер эпсилон-капролактона и молочной кислоты и сополимер эпсилон-капролактона и гликолевой кислоты. Растворители, пригодные для растворения полимера и/или активного вещества, включают воду, гексафторизопропанол, метилхлорид, тетрагидрофуран, гексан, бензол или сесквигидрат гексафтороацетона. Процесс диспергирования, содержащий активное вещество фазы со второй фазы, может включать пропускание под давлением указанной первой фазы через отверстие в насадке для достижения образования капель.

Составы сухих порошков можно получать в результате процесса, отличного от лиофилизации, такого как высушивание распылением или экстракция растворителя посредством выпаривания или посредством осаждения кристаллической композиции с последующей одной или несколькими стадиями удаления водного или неводного растворителя. Получение высушенного распылением антитела описано в U.S. 6019968. Композиции сухих порошков на основе антитела можно получать с помощью высушивания

распылением растворов и суспензий антитела и необязательно эксципиентов в растворителе в условиях, позволяющих получить пригодный для вдыхания сухой порошок. Растворители могут включать полярные соединения, такие как вода и этанол, которые можно быстро высушить. Стабильность антител можно повышать посредством проведения процессов высушивания распылением в отсутствие кислорода, таких как, например, высушивание слоем азота, или применением азота в качестве газа для высушивания. Другой относительно сухой состав представляет собой дисперсию множества перфорированных микроструктур, диспергированных в среде, которая, как правило, содержит пропеллент на основе гидрофторалкана, как описано в WO 9916419. Стабилизированные дисперсии можно вводить в легкое пациента с использованием ингалятора с измеряемой дозой. Оборудование, пригодное для коммерческого изготовления высушенных распылением лекарственных средств, изготавливают в Buchi Ltd. или Niro Corp.

По меньшей мере одно антитело против IL-23p19 либо в стабильных составах или в составах, подающихся хранению, либо в растворах, описанных в настоящем описании, можно вводить пациенту в соответствии с настоящим изобретением посредством множества способов доставки, включая инъекцию SC или IM; трансдермальный, легочный способ, способ доставки через слизистую оболочку, способ посредством имплантата, осмотического дозатора, кассеты, микродозатора или других способов, понятных специалисту в данной области, как хорошо известно в данной области.

Терапевтическое применение.

Также настоящее изобретение относится к способу модулирования или лечения по меньшей мере одного связанного с IL-23 заболевания в клетке, ткани, органе, у животного или у пациента, как известно в данной области или как описано в настоящем описании, с использованием по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 по настоящему изобретению, например посредством введения или контактирования клетки, ткани, органа, животного или пациента с терапевтически эффективным количеством антитела против IL-23p19. Также настоящее изобретение относится к способу модулирования или лечения по меньшей мере одного связанного с IL-23 заболевания в клетке, ткани, органе, у животного или пациента, включая, но не ограничиваясь ими, по меньшей мере одно заболевание из ожирения, опосредуемого иммунной системой заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, инфекционного заболевания, злокачественного заболевания или неврологического заболевания.

Также настоящее изобретение относится к способу модулирования или лечения по меньшей мере одного связанного с IL-23 опосредуемого иммунной системой заболевания в клетке, ткани, органе, у животного или у пациента, включая, но не ограничиваясь ими, по меньшей мере одно заболевание из ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита с генерализованным началом, псориазического артрита, актилозирующего спондилита, язвы желудка, серонегативных артропатий, остеоартрита, остеопороза, асептического ослабления ортопедических имплантатов, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, иридоциклита/увеита/оптического неврита, идиопатического фиброза легких, системного васкулита/гранулематоза Вегенера, саркоидоза, орхита/обратных процессов при вазэктомии, аллергических/атопических заболеваний, астмы, аллергического ринита, экземы, аллергического контактного дерматита, аллергического конъюнктивита, пневмонита вследствие гиперчувствительности, трансплантатов, отторжения трансплантированного органа, реакции "трансплантат против хозяина", синдрома системного воспалительного ответа, септического синдрома, вызванного грамположительными бактериями, сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями, негативного в отношении культуры сепсиса, вызванного грибами сепсиса, нейтропенической лихорадки, уросепсиса, менингококкемии, травмы/геморрагии, ожогов, воздействия ионизирующей радиации, острого панкреатита, взрослого респираторного дистресс-синдрома, ревматоидного артрита, вызванного алкоголем гепатита, хронических воспалительных патологий, саркоидоза, болезни Крона, серповидно-клеточной анемии, диабета, нефроза, атопических заболеваний, реакций гиперчувствительности, аллергического ринита, сенной лихорадки, хронического ринита, конъюнктивита, эндометриоза, астмы, крапивницы, системной анафилаксии, дерматита, пернициозной анемии, гемолитического заболевания, тромбоцитопении, отторжения трансплантата любого органа или ткани, отторжения трансплантата почки, отторжения трансплантата сердца, отторжения трансплантата печени, отторжения трансплантата поджелудочной железы, отторжения трансплантата легких, отторжения трансплантата костного мозга (ВМТ), отторжения аллотрансплантата кожи, отторжения трансплантата хряща, отторжения трансплантата кости, отторжения трансплантата тонкого кишечника, отторжения имплантата эмбрионального тимуса, отторжения трансплантата парашитовидной железы, отторжения ксенотрансплантата любого органа или ткани, отторжения аллотрансплантата, реакций гиперчувствительности против рецептора, болезни Грейва, болезни Рейно, устойчивого к инсулину диабета типа В, астмы, миастении, опосредуемой антителами цитотоксичности, реакций гиперчувствительности III типа, синдрома POEMS (полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммопатия и синдром изменений кожи), полиневропатии, органомегалии, эндокринопатии, моноклональной гаммопатии, синдрома изменений кожи, антифосфолипидного синдрома, пемфигуса, склеродермии, смешанного заболевания соединительной ткани, идиопатической болезни Аддисона, диабета, хронического активного гепатита, первичного билиарного цирроза, витилиго, васкулита, синдрома пост-МІ кардиотомии, гиперчувствительности IV типа, контактного дерматита, пневмонита вследствие

гиперчувствительности, отторжения аллотрансплантата, гранулем вследствие внутриклеточных организмов, чувствительности к лекарственному средству, метаболической/идиопатической болезни Вильсона, гемахроматоза, дефицита альфа-1-антитрипсина, диабетической ретинопатии, тиреоидита Хашимото, остеопороза, обследования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, первичного билиарного цирроза, тиреоидита, энцефаломиелита, кахексии, кистозного фиброза, хронического заболевания легких новорожденных, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), семейного гематофагоцитарного лимфогистоцитоза, дерматологических состояний, псориаза, алопеции, нефротического синдрома, нефрита, гломерулярного нефрита, острой почечной недостаточности, гемодиализа, уремии, токсичности, преэклампсии, терапии okt3, терапии против cd3, цитокиновой терапии, химиотерапии, лучевой терапии (например, включая, но не ограничиваясь ими, астению, анемию, кахексию и т.п.), хронической интоксикации салицилатами и т.п.; см., например, Merck Manual, 12th-17th Editions, Merck & Company, Rahway, NJ (1972, 1977, 1982, 1987, 1992, 1999), Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., eds., Second Edition, Appleton & Lange, Stamford, Conn. (1998, 2000), все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

Также настоящее изобретение относится к способу модулирования или лечения по меньшей мере одного сердечно-сосудистого заболевания в клетке, ткани, органе, у животного или у пациента, включая, но не ограничиваясь ими, по меньшей мере одно заболевание из синдрома "оглушения" сердца, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, инсульта, ишемического инсульта, кровоизлияния, острого коронарного синдрома, артериосклероза, атеросклероза, рестеноза, диабетического атеросклеротического заболевания, гипертензии, артериальной гипертензии, вазоренальной гипертензии, обморока, шока, сифилиса сердечно-сосудистой системы, сердечной недостаточности, легочного сердца, первичной легочной гипертензии, аритмий сердца, эктопической экстрасистолии предсердий, трепетания предсердий, фибрилляции предсердий (постоянной или пароксизмальной), постперфузионного синдрома, воспалительного ответа на сердечно-легочный шунт, беспорядочной или многоочаговой тахикардии предсердий, регулярной тахикардии с узким QRS, определенных видов аритмий, фибрилляции желудочков, аритмий пучка Гиса, атриовентрикулярной блокады, блокады ножки пучка, ишемических нарушений миокарда, болезни коронарных артерий, стенокардии, инфаркта миокарда, кардиомиопатии, застойной кардиомиопатии с дилатацией, кардиомиопатии с сужением, заболеваний клапанов сердца, эндокардита, заболевания перикарда, опухолей сердца, аневризмы аорты и периферических аневризм, расслоения аорты, воспаления аорты, окклюзии брюшного отдела аорты и ее ветвей, нарушений периферических сосудов, окклюзионных нарушений артерий, периферического атеросклеротического заболевания, облитерирующего тромбангиита, функциональных нарушений периферических сосудов, феномена и болезни Рейно, акроцианоза, эритромелалгии, заболеваний вен, тромбоза вен, варикозного расширения вен, артериовенозного свища, лимфодермы, жирового отека, нестабильной стенокардии, реперфузионного повреждения, постперфузионного синдрома, повреждения вследствие ишемии-реперфузии и т.п. Такой способ необязательно может включать введение эффективного количества композиции или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно антитело против IL-23p19, в клетку, ткань, орган, животному или пациенту, нуждающемуся в таком модулировании, воздействии или терапии.

Также настоящее изобретение относится к способу модулирования или лечения по меньшей мере одного связанного с IL-23 инфекционного заболевания в клетке, ткани, органе, у животного или пациента, включая, но не ограничиваясь ими, по меньшей мере одно заболевание из острой или хронической бактериальной инфекции, острого и хронического паразитарного или инфекционного процессов, включая бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, ВИЧ инфекцию/ВИЧ невропатию, менингит, гепатит (например, А, В или С или сходные с ними), септический артрит, перитонит, пневмонию, эпиглоттит, *E. coli* 0157:h7, гемолитический уремический синдром/тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, малярию, геморрагическую лихорадку денге, лейшманиоз, лепру, синдром токсического шока, стрептококковый миозит, газовую гангрену, *mycobacterium tuberculosis*, *mycobacterium avium intracellulare*, пневмонию *Pneumocystis carinii*, воспалительное заболевание таза, орхит/эпидермит, легионеллу, болезнь Лайма, грипп, вирус Эпштейн-Барра, ассоциированный с вирусом гемофагоцитарный синдром, вирусный энцефалит/асептический менингит и т.п.

Также настоящее изобретение относится к способу модулирования или лечения по меньшей мере одного связанного с IL-23 злокачественного заболевания в клетке, ткани, органе, у животного или у пациента, включая, но не ограничиваясь ими, по меньшей мере одно заболевание из лейкоза, острого лейкоза, острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного, Т-клеточного или FAB ALL, острого миелоидного лейкоза (AML), острого миелогенного лейкоза, хронического миелоцитарного лейкоза (CML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), волосатоклеточного лейкоза, миелодиспластического синдрома (MDS), лимфомы, болезни Ходжкина, злокачественной лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, множественной миеломы, саркомы Капоши, колоректальной карциномы, панкреатической карциномы, назофарингеальной карциномы, злокачественного гистiocитоза, паранеопластического синдрома/гиперкальциемии при злокачественной опухоли, солидных опухолей, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака ободочной и прямой кишки, рака эндометрия, рака головы, рака шеи, наследственного неполипозного рака, лимфомы Ходжкина, рака

печени, рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечноклеточного рака, рака яичка, аденокарцином, сарком, злокачественной меланомы, гемангиомы, метастатизирующего заболевания, обусловленной злокачественной опухолью резорбции костей, обусловленной злокачественной опухолью болью в костях и т.п.

Также настоящее изобретение относится к способу модулирования или лечения по меньшей мере одного связанного с IL-23 неврологического заболевания в клетке, ткани, органе, у животного или пациента, включая, но не ограничиваясь ими, по меньшей мере одно заболевание из нейродегенеративного заболевания, рассеянного склероза, мигренозной боли, СПИД-дементного комплекса, демиелинизирующего заболевания, такого как рассеянный склероз и острый поперечный миелит; экстрапирамидных и мозжечковых нарушений, таких как очаги повреждения в кортикоспинальной системе; нарушений базальных ганглиев; нарушений с гиперкинетическими движениями, таких как хорей Гентингтона и сенильная хорей; индуцированных лекарственными средствами двигательных нарушений, таких как нарушения, индуцированные лекарственными средствами, которые блокируют рецепторы для дофамина в ЦНС; гипокинетических двигательных нарушений, таких как болезнь Паркинсона; прогрессирующего супрануклеарного паралича; структурных очагов повреждения в мозжечке; спинальных дегенераций, таких как спинальная атаксия, атаксия Фридрейха, церебеллярные кортикальные дегенерации, множественные системные дегенерации (Менцеля, Дежерина-Томаса, Шай-Дрэгера и Мачадо-Джозефа); системных нарушений (болезнь Рефсума, абеталипопротеинемия, атаксия, телеангиэктазия, митохондриальное мультисистемное нарушение); центральных демиелинизирующих нарушений, таких как рассеянный склероз, острый поперечный миелит; и нарушений мотонейрона, таких как нерогенные мышечные атрофии (клеточная дегенерация переднего рога, такая как боковой амиотрофический склероз, детская спинальная мышечная атрофия и ювенильная спинальная мышечная атрофия); болезни Альцгеймера; синдрома Дауна в среднем возрасте; диффузного заболевания с тельцами Леви; сенильной деменции по типу деменции с тельцами Леви; синдрома Вернике-Корсакова; хронического алкоголизма; болезни Крейтцфельда-Якоба; подострого склерозирующего панэнцефалита, болезни Галлервордена-Шпатца; деменции боксеров; нейротравматического повреждения (например, повреждения спинного мозга, повреждения головного мозга, сотрясения мозга, повторного сотрясения мозга); боли; воспалительной боли; аутизма; депрессии; инсульта; когнитивных нарушений; эпилепсии и т.п. Такой способ необязательно может включать введение эффективного количества композиции или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно антитело против TNF или определенный участок или вариант в клетку, ткань, орган, животному или пациенту, нуждающемуся в таком модулировании, воздействии или терапии; см., например, Merck Manual, 16th Edition, Merck & Company, Rahway, NJ (1992).

Настоящее изобретение также относится к способу модулирования или лечения по меньшей мере одной связанной с IL-23 раны, травмы или повреждения ткани или сходного хронического состояния, в клетке, ткани, органе, у животного или пациента, включая, но не ограничиваясь ими, по меньшей мере одно из телесного повреждения или травмы, ассоциированной с хирургической операцией в полости рта, в том числе с периодонтальной хирургической операцией, удалением(ями) зуба, эндодонтическим лечением, вставкой зубных имплантатов, наложением и применением зубных протезов; или где рана выбрана из группы, состоящей из асептических ран, ушибленных ран, резаных ран, рваных ран, непроникающих ран, открытых ран, проникающих ран, сквозных ран, колющих ран, септических ран, инфекций и подкожных ран; или где рана выбрана из группы, состоящей из ишемических язв, пролежней, свищей, тяжелых укусов, термических ожогов и ран в области донорского лоскута; или где рана представляет собой афтозную рану, травматическую рану или ассоциированную с герпесом рану.

Раны и/или язвы в норме находятся в качестве выступов на коже или на слизистой поверхности либо в результате инфаркта в органе ("инсульта"). Рана может быть результатом дефекта мягких тканей или очага повреждения либо основного состояния. В контексте настоящего изобретения термин "кожа" относится к самой внешней поверхности тела животного, в том числе человека, и охватывает неповрежденную или почти неповрежденную кожу, а также поврежденную поверхность кожи. Термин "слизистая оболочка" относится к неповрежденной или поврежденной слизистой оболочке животного, такого как человек, и может представлять собой слизистую оболочку полости рта, щеки, уха, носа, легкого, глаза, желудочно-кишечного тракта, влагалища или прямой кишки.

В контексте настоящего изобретения термин "рана" означает телесное повреждение с разрушением нормальной целостности тканевых структур. Также подразумевают, что термин включает термины "очаг воспаления", "очаг повреждения", "некроз" и "язва". В норме термин "очаг воспаления" является общим термином почти для любого очага повреждения кожи или слизистых оболочек и термин "язва" представляет собой локальный дефект поверхности органа или ткани или углубление, которое возникает вследствие отторжения некротической ткани. Очаг повреждения, как правило, относится к любому дефекту ткани. Некроз относится к гибели ткани вследствие инфекции, повреждения, воспаления или инфарктов.

Термин "рана", используемый в контексте настоящего изобретения, означает любую рану (см. ниже классификацию ран) и находящуюся на любой конкретной стадии процесса заживления, в том числе на стадии до начала какого-либо заживления или даже до получения определенного ранения, такого как хирургический разрез (профилактическое лечение). Примеры ран, которые можно предотвращать и/или

лечить в соответствии с настоящим изобретением, например, представляют собой асептические раны, ушибленные раны, резаные раны, рваные раны, непроникающие раны (т.е. раны, в которых нет разрушения кожи, однако есть повреждение лежащих ниже структур), открытые раны, проникающие раны, сквозные раны, колющие раны, септические раны, подкожные раны и т.д. Примерами очагов воспаления являются пролежни, афтозный стоматит, изъязвление, герпетическая лихорадка, травматический дифтерит и т.д. Примерами язв являются, например, пептическая язва, дуоденальная язва, язва желудка, язва при подагре, диабетическая язва, гипертоническая ишемическая язва, варикозная язва, трофическая язва (венозная язва), подъязычная язва, язва подслизистой оболочки, симптоматическая язва, трофическая язва, тропическая язва и венерическая язва, например, вызванная гонореей (включая уретрит, эндоцервицит и проктит). Состояния, связанные с ранами или очагами воспаления, которые можно успешно лечить в соответствии с этим изобретением, представляют собой ожоги, сибирскую язву, столбняк, газовую гангрену, скарлатину, рожу, сикоз, фолликулит, контактное импетиго или буллезное импетиго и т.д. Часто существует определенное совпадение в применении терминов "рана" и "язва" и "рана" и "очаг воспаления" и, более того, термины часто используют случайным образом. Таким образом, как упоминалось выше, в контексте настоящего изобретения термин "рана" включает термины "язва", "очаг повреждения", "очаг воспаления" и "инфаркт" и термины используют без проведения различий, если нет иных указаний.

Типы ран, подлежащие лечению в соответствии с этим изобретением, также включают (i) неспецифические раны, такие как, например, хирургические, травматические, инфекционные, ишемические, термические, химические и буллезные раны; (ii) раны, специфичные для полости рта, такие как, например, постэкстракционные раны, эндодонтические раны, особенно связанные с лечением кист и абсцессов, язв и очагов повреждения бактериального, вирусного или аутоиммунного происхождения, механических, химических, термических, инфекционных и лихеноидных ран; конкретные примеры представляют собой герпетические язвы, афтозный стоматит, острый некротический язвенный гингивит и синдром жжения в полости рта; и (iii) раны кожи, такие как, например, неоплазия, ожоги (например, химические, термические), очаги повреждения (бактериальный, вирусный, аутоиммунный), укусы и хирургические разрезы. Другим способом классификации является (i) небольшая потеря тканей вследствие хирургических разрезов, небольшие эрозии и небольшие укусы или (ii) значительная потеря тканей. Последняя группа включает ишемические язвы, пролежни, свищ, рваные раны, тяжелые укусы, термические ожоги и раны области донорского лоскута (в мягких и твердых тканях) и инфаркты.

Другие раны, которые представляют интерес с точки зрения настоящего изобретения, представляют собой раны, такие как ишемические язвы, пролежни, свищи, тяжелые укусы, термические ожоги и раны области донорского лоскута. Ишемические язвы и пролежни представляют собой раны, которые даже в норме заживают очень медленно, и в таких случаях особенно усовершенствованный и более быстрый процесс заживления, безусловно, имеет большое значение для пациента. Более того, затраты, связанные с лечением пациентов, страдающих от таких ран, значительно снижаются, если процесс заживления является усиленным и происходит более быстро.

Раны области донорского лоскута представляют собой раны, которые, например, возникают в связи с перемещением твердой ткани из одной части организма в другую часть организма, например, в связи с трансплантацией. Раны, возникающие вследствие таких операций, являются очень болезненными и усиленное заживление, таким образом, является наиболее ценным. Термин "кожа" используют в наиболее широком смысле, охватывающем эпидермальный слой кожи, и в случаях, когда поверхность кожи является более или менее поврежденной, - также дермальный слой кожи. Помимо рогового слоя, эпидермальный слой кожи представляет собой наружный (эпителиальный слой), а более глубокий слой соединительной ткани кожи называют дермой.

Также настоящее изобретение относится к способу модулирования или лечения псориаза, псориатического артрита, болезни Крона, рассеянного склероза и оптического неврита, среди прочих заболеваний, представленных выше в качестве связанных с IL-23 заболеваний, в клетке, ткани, органе, у животного или пациента, включая, но не ограничиваясь ими, по меньшей мере одно из опосредуемого иммунной системой заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, инфекций, злокачественного и/или неврологического заболевания. Такой способ необязательно может включать введение эффективного количества по меньшей мере одной композиции или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно антитело против IL-23p19 в клетку, ткань, орган, животному или пациенту, нуждающемуся в таком модулировании, воздействии или терапии.

Любой способ по настоящему изобретению может включать введение эффективного количества композиции или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно антитело против IL-23p19 в клетку, ткань, орган, животному или пациенту, нуждающемуся в таком модулировании, воздействии или терапии. Такой способ необязательно может дополнительно включать совместное введение или комбинированную терапию для лечения такого заболевания или нарушения, где введение указанного по меньшей мере одного антитела против IL-23p19, его определенного участка или варианта, кроме того, включает введение до, одновременно и/или после по меньшей мере одного средства, выбранного из по меньшей мере одного антагониста TNF (например, но не ограничиваясь ими, химического или белкового антагониста TNF, моноклонального или поликлонального антитела против TNF или фрагмента, раство-

римого рецептора для TNF (например, p55, p70 или p85) или фрагмента, его слитых полипептидов или низкомолекулярного антагониста TNF, например, связывающего TNF белка I или II (TBP-I или TBP-II), нерелимонмаба, инфликсимаба, этанерцепта (Enbrel™), адалимулаба (Humira™), CDP-571, CDP-870, афелимомаба, ленерцепта и т.п.), противоревматического средства (например, метотрексата, ауранофина, ауротиоглюкоза, азатиоприна, золота натрия тиомалата, гидроксихлорокина сульфата, лефлуномида, сульфасалзина), мышечного релаксанта, наркотического средства, нестероидного противовоспалительного лекарственного средства (NSAID), обезболивающего средства, анестетика, седативного средства, местного анестетика, нервно-мышечного блокатора, противомикробного средства (например, аминогликозида, противогрибкового средства, противопаразитарного средства, противовирусного средства, карбапенема, цефалоспорины, фторхинолона, макролида, пенициллина, сульфонида, тетрациклина, другого противомикробного средства), противосоразного средства, кортикостероида, анаболического стероида, средства против диабета, минерального средства, питательного средства, средства для щитовидной железы, витамина, связанного с кальцием гормона, средства против диареи, средства против кашля, противорвотного средства, средства против язвы, слабительного средства, антикоагулянта, эритропоэтина (например, эпоэтина альфа), филграстима (например, G-CSF, Neupogen), сарграмостима (GM-CSF, Leukine), средства для иммунизации, иммуноглобулина, иммунодепрессанта (например, базиликсимаба, циклоспорина, даклизумаба), гормона роста, заместительного гормонального лекарственного средства, модулятора рецепторов эстрогена, мидриатика, средства против циклоплегии, алкилирующего средства, антимаболита, ингибитора митоза, радиофармацевтического средства, антидепрессанта, средства против мании, антипсихотического средства, анксиолитического средства, гипнотического средства, симпатомиметика, стимулирующего средства, донепезила, такрина, лекарственного средства против астмы, бета-агониста, стероида для ингаляции, ингибитора лейкотриена, метилксантина, кромолина, адреналина или аналога, дорназы альфа (пульмозима), цитокина или антагониста цитокина. Пригодные дозы хорошо известны в данной области; см., например, Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, CT (2000), *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, CA (2000), *Nursing 2001 Handbook of Drugs*, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001, *Health Professional's Drug Guide 2001*, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ, все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

Антагонисты TNF, пригодные для композиций, комбинированной терапии, совместного введения, устройств и/или способов по настоящему изобретению (кроме того, содержащих по меньшей мере одно антитело, его определенный участок и вариант по настоящему изобретению), включают, но не ограничиваются ими, антитела против TNF (например, по меньшей мере один антагонист TNF, как определено выше), их антигенсвязывающие фрагменты и молекулы рецепторов, которые специфично связываются с TNF; соединения, которые предотвращают и/или ингибируют синтез TNF, его высвобождение TNF или его действие на клетки-мишени, такие как талидомид, тенидап, ингибиторы фосфодиэстеразы (например, пентоксифиллин и ролипрам), агонисты рецепторов для аденозина A2b и усиливающие рецептор для аденозина A2b средства; соединения, которые предотвращают и/или ингибируют передачу сигнала рецептора для TNF, такие как ингибиторы киназы активируемого митогеном белка (MAP); соединения, которые блокируют и/или ингибируют расщепление мембранного TNF, такие как ингибиторы металлопротеиназы; соединения, которые блокируют и/или ингибируют активность TNF, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE) (например, каптоприл); и соединения, которые блокируют и/или ингибируют продукцию и/или синтез TNF, такие как ингибиторы MAP-киназы.

Как используют в настоящем описании, "антитело против фактора некроза опухоли", "антитело против TNF", "антитело против TNF α " или фрагмент и т.п. снижает, блокирует, ингибирует, устраняет активность TNF α или препятствует ей, *in vitro*, *in situ* и/или предпочтительно *in vivo*. Например, пригодное антитело против TNF человека по настоящему изобретению может связывать TNF α и включает антитела против TNF, их антигенсвязывающие фрагменты и их определенные мутантные формы или домены, которые специфично связываются с TNF α . Пригодное антитело против TNF или фрагмент также может снижать, блокировать, устранять, препятствовать, предотвращать и/или ингибировать синтез РНК, ДНК или белка TNF, высвобождение TNF, передачу сигнала рецептора TNF, расщепление мембранного TNF, активность TNF, продукцию и/или синтез TNF.

Примером антитела против TNF или антагониста TNF является химерное антитело сA2. Дополнительные примеры моноклональных антител против TNF, которые можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, описаны в данной области (см., например, патент США № 5231024, Moller, A. et al., *Cytokine* 2(3): 162-169 (1990), заявку США № 07/943852 (поданную 11 сентября 1992 года), Rathjen et al., международная заявка № WO 91/02078 (опубликованная 21 февраля 1991 года), Rubin et al., патентная заявка ЕРО № 0218868 (опубликованная 22 апреля 1987 года), Yone et al., патентная заявка ЕРО № 0288088 (26 октября 1988 года), Liang, et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 737:847-854 (1986), Meager et al., *Hybridoma* 5:305-311 (1987), Fendly et al., *Hybridoma* 6:359-369 (1987), Bringraan et al., *Hybridoma* 5:489-507 (1987) и Hirai et al., *J. Immunol. Meth.* 96:57-62 (1987).

Молекулы рецептора для TNF.

Предпочтительные молекулы рецептора для TNF, пригодные в соответствии с настоящим изобретением, представляют собой молекулы, которые связывают TNF α с высокой аффинностью (см., например, Feldmann et al., международную заявку № WO 92/07076 (опубликованную 30 апреля 1992 года), Schall et al., Cell 61:361-370 (1990) и Loetscher et al., Cell 57:351-359 (1990), все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме) и необязательно обладают низкой иммуногенностью. В частности, в соответствии с настоящим изобретением пригодными являются рецепторы клеточной поверхности для TNF массой 55 кДа (p55 TNF-R) и 75 кДа (p75 TNF-R). Укороченные формы этих рецепторов, содержащие внеклеточные домены (ECD) рецепторов или их функциональные части (см., например, Corcoran et al., Eur. J. Biochem. 223:831-840 (1994)), также являются пригодными в соответствии с настоящим изобретением. Укороченные формы рецепторов для TNF, содержащие ECD, выявлены в моче и сыворотке в качестве ингибиторных связывающих TNF α белков массой 30 и 40 кДа (Engelmann, H. et al., J. Biol. Chem. 255:1531-1536 (1990)). Мультимерные молекулы рецептора для TNF и слитые молекулы иммунорецептора для TNF, производные и их фрагменты или участки являются дополнительными примерами молекул рецептора для TNF, которые пригодны в способах и композициях по настоящему изобретению.

Мультимерные молекулы рецептора для TNF, пригодные в соответствии с настоящим изобретением, содержат целый ECD или функциональную часть ECD двух или более рецепторов для TNF, связанных с помощью одного или нескольких полипептидных линкеров или других непептидных линкеров, таких как полиэтиленгликоль (PEG). Примерами такой слитой молекулы иммунорецептора для TNF является слитый белок рецептор для TNF/IgG. Слитые молекулы иммунорецептора для TNF и способы их продукции описаны в данной области (Lesslauer et al., Eur. J. Immunol. 27:2883-2886 (1991), Ashkenazi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:10535-10539 (1991), Peppel et al., J. Exp. Med., 174:1483-1489 (1991), Kolls et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91:215-219 (1994), Butler et al., Cytokine 6, (6):616-623 (1994), Baker et al., Eur. J. Immunol., 24:2040-2048 (1994), Beutler et al., патент США № 5447851 и заявка США № 08/442133 (поданная 16 мая 1995 года), все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме). Способы получения слитых молекул иммунорецептора также можно найти в Capron et al., патент США № 5116964; Capron et al., патент США № 5225538 и Capron et al., Nature 337:525-531 (1989), все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

Цитокины включают любые известные цитокины; см., например, CopewithCytokines.com. Антагонисты цитокинов включают, но не ограничиваются ими, любое антитело, фрагмент или миметик, любой растворимый рецептор, фрагмент или миметик, любой низкомолекулярный антагонист или любое их сочетание.

Терапевтические способы лечения.

Любой способ по настоящему изобретению может включать лечение опосредуемого IL-23 нарушения, включающее введение эффективного количества композиции или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно антитело против IL-23p19 в клетку, ткань, орган, животному или пациенту, нуждающемуся в таком модулировании, воздействии или терапии. Такой способ необязательно может дополнительно включать совместное введение или комбинированную терапию для лечения таких заболеваний или нарушений, где введение указанного по меньшей мере одного антитела против IL-23p19, его определенного участка или варианта, кроме того, включает введение до, одновременно и/или после по меньшей мере одного средства, выбранного из противомикробного лекарственного средства, лекарственного средства для сердечно-сосудистой (CV) системы, лекарственного средства для центральной нервной системы (ЦНС), лекарственного средства для автономной нервной системы (АНС), лекарственного средства для дыхательных путей, лекарственного средства для желудочно-кишечного (GI) тракта, гормонального лекарственного средства, лекарственного средства для жидкостного или электролитного баланса, гематологического лекарственного средства, противоопухолевого средства, иммуномодулирующего лекарственного средства, лекарственного средства для глаз, ушей и носа, лекарственного средства для местного применения, диетологического лекарственного средства или сходных с ними, по меньшей мере одного антагониста TNF (например, но не ограничиваясь ими, антитела или фрагмента против TNF, растворимого рецептора или фрагмента для TNF, их слитых белков или низкомолекулярного антагониста TNF), противоревматического средства (например, метотрексата, ауранофина, ауротиоглюкозы, азатиоприна, этанерцепта, золота натрия тиомалата, гидроксихлороквина сульфата, лефлуномида, сульфасалзина), мышечного релаксанта, наркотического, нестероидного противовоспалительного лекарственного средства (NSAID), обезболивающего средства, анестетика, седативного средства, местного анестетика, нервно-мышечного блокатора, противомикробного средства (например, аминогликозида, противогрибкового средства, противопаразитарного средства, противовирусного средства, карбапенема, цефалоспорины, фторхинолона, макролида, пенициллина, сульфонамида, тетрациклина, другого противомикробного средства), противовоспалительного средства, кортикостероида, анаболического стероида, относящегося к лечению диабета средства, минерального средства, питательного средства, средства для щитовидной железы, витамина, связанного с кальцием гормона, средства против диареи,

средства против кашля, средства против рвоты, средства против язвы, слабительного средства, антикоагулянта, эритропоэтина (например, эпоэтина альфа), филграстима (например, G-CSF, Neupogen), сарграмогестима (GM-CSF, Leukine), средства для иммунизации, иммуноглобулина, иммунодепрессанта (например, базиликсимаба, циклоспорина, даклизумаба), гормона роста, заместительного гормонального лекарственного средства, модулятора рецепторов эстрогена, мидриатика, средства против циклоплегии, алкилирующего средства, антиметаболита, ингибитора митоза, радиофармацевтического средства, антидепрессанта, средства против мании, антипсихотического средства, анксиолитического средства, гипнотического средства, симпатомиметика, стимулирующего средства, донепезила, такрина, лекарственных средств против астмы, бета-агониста, стероида для ингаляции, ингибитора лейкотриена, метилксантина, кромолина, адреналина или аналога, дорназы альфа (пульмозима), цитокина или антагониста цитокина. Такие лекарственные средства хорошо известны в данной области, включая составы, показания, дозирование и введение для каждого из представленных в настоящем описании (см., например, Nursing 2001 Handbook of Drugs, 21st edition, Springhouse Corp., Springhouse, PA, 2001; Health Professional's Drug Guide 2001, ed., Shannon, Wilson, Stang, Prentice-Hall, Inc, Upper Saddle River, NJ; Pharmacotherapy Handbook, Wells et al., ed., Appleton & Lange, Stamford, CT, все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме).

Как правило, лечение патологических состояний проводят посредством введения эффективного количества или дозы по меньшей мере одной композиции антитела против IL-23p19, общее количество которого, в среднем, находится в диапазоне по меньшей мере приблизительно от 0,01 до 500 мг по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 на 1 кг пациента на дозу и предпочтительно по меньшей мере приблизительно от 0,1 до 100 мг антитела/килограмм пациента для однократного или многократного введения в зависимости от специфичной активности активного вещества, содержащегося в композиции. Альтернативно, эффективная сывороточная концентрация может включать концентрацию 0,1-5000 мкг/мл сыворотки для однократного или многократного введения. Пригодные дозы известны врачам и, безусловно, зависят от конкретной стадии заболевания, конкретной активности композиции, подлежащей введению и конкретного пациента, подвергающегося лечению. В некоторых случаях для достижения требуемого терапевтического количества может быть необходимым проведение повторного введения, т.е. повторных отдельных введений конкретной контролируемой или измеренной дозы, где отдельные введения повторяют до достижения требуемой суточной дозы или эффекта.

Предпочтительные дозы могут необязательно включать приблизительно 0,1-99 и/или 100-500 мг/кг/введение, или любой диапазон, значение или часть этого диапазона, или количество для достижения концентрации в сыворотке приблизительно 0,1-5000 мкг/мл на однократное введение или многократные введения, или любой диапазон, значение или часть этого диапазона. Предпочтительный диапазон дозировки антитела против IL-23p19 по настоящему изобретению составляет от приблизительно 1 до приблизительно 3, приблизительно 6 или приблизительно 12 мг/кг массы тела пациента.

Альтернативно, вводимые дозы могут варьировать в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические свойства конкретного средства, и способ и путь его введения; возраст, состояние здоровья и масса реципиента; природа и степень выраженности симптомов, тип сопутствующего лечения, частота введения и требуемый эффект. Как правило, доза активного ингредиента может составлять приблизительно от 0,1 до 100 мг на 1 кг массы тела. Как правило, доза от 0,1 до 50 и предпочтительно от 0,1 до 10 мг на 1 кг на одно введение или форму с замедленным высвобождением является эффективной для получения требуемых результатов.

В качестве неограничивающего примера лечение человека или животных можно проводить в виде однократного или периодического дозирования по меньшей мере одного антитела по настоящему изобретению приблизительно от 0,1 до 100 мг/кг, или любой диапазон, значение или часть этого диапазона, в сутки, в течение по меньшей мере одного периода из 1-40 суток, или, альтернативно или дополнительно, по меньшей мере одного периода из 1-52 недель, или, альтернативно или дополнительно, по меньшей мере в течение одного периода из 1-20 лет, или любого их сочетания, с использованием однократной, инфузионной или повторяющейся доз.

Дозированные формы (композиции), пригодные для внутреннего введения, как правило, содержат от приблизительно 0,001 до приблизительно 500 мг активного ингредиента на единицу или контейнер. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент, как правило, находится в количестве приблизительно 0,5-99,999% по массе от общей массы композиции.

В случае парентерального введения антитела можно составлять в виде раствора, суспензии, эмульсии, частицы, порошка или лиофилизированного порошка, предоставляемого совместно с фармацевтически приемлемым парентеральным носителем или отдельно от него. Примерами таких носителей являются вода, физиологический раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы и приблизительно 1-10% сывороточный альбумин человека. Также можно использовать липосомы и неводные носители, такие как жирные масла. Носитель или лиофилизированный порошок может содержать добавки, которые поддерживают изотоничность (например, хлорид натрия, маннит) и химическую стабильность (например, буферы и консерванты). Состав стерилизуют известными или пригодными способами.

Пригодные фармацевтические носители описаны в самом последнем издании Remington's Pharma-

ceutical Sciences, A. Osol, которое является стандартным руководством для ссылок в данной области.

Альтернативные способы введения.

В соответствии с настоящим изобретением для введения фармацевтически эффективных количеств по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 в соответствии с настоящим изобретением можно использовать множество известных и разработанных способов введения. Несмотря на то что в последующем описании используют легочный способ введения, в соответствии с настоящим изобретением можно использовать другие способы введения с приемлемыми результатами. Антитела против IL-23p19 по настоящему изобретению можно доставлять в носителе в качестве раствора, эмульсии, коллоида или суспензии или в качестве сухого порошка с использованием любого из множества устройств и способов, пригодных для введения посредством ингаляции или других способов, описанных в настоящем описании или известных в данной области.

Парентеральные составы и введение.

Составы для парентерального введения могут содержать в качестве общих эксципиентов стерильную воду или физиологический раствор, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения, гидрогенизированные нафталины и т.п. Водные или масляные суспензии для инъекции можно получать с использованием пригодного эмульгатора или увлажнителя и суспендирующего вещества в соответствии с известными способами. Средства для инъекции могут представлять собой нетоксичный не перорально вводимый разбавитель, такой как водный раствор, стерильный инъеклируемый раствор или суспензия в растворителе. В качестве пригодного носителя или растворителя допустимы вода, раствор Рингера, изотонический физиологический раствор и т.д.; в качестве обычного растворителя или суспендирующего растворителя можно использовать стерильное нелетучее масло. Для этих целей можно использовать нелетучее масло и жирную кислоту любого типа, в том числе нейтральные или синтетические либо полусинтетические жирные масла или жирные кислоты; нейтральные или синтетические либо полусинтетические моно- или ди- или триглицериды. Парентеральное введение известно в данной области и включает, но не ограничивается ими, общепринятые способы инъекций, безыгловое устройство для инъекций с давлением газа, как описано в патенте США № 5851198, и лазерное перфорационное устройство, как описано в патенте США № 5839446, включенном в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

Альтернативные способы доставки.

Кроме того, это изобретение относится к введению по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 посредством парентерального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного, интрабронхиального, интраабдоминального, интракапсулярного, внутривentricularного, внутриполостного, внутрибрюшного, внутримозжечкового, интрацеребровентрикулярного способа, введения в толстую кишку, интрацервикального, внутрижелудочного, внутрипеченочного, внутримиекардиального, внутрикостного, внутритазового, интраперикардального, внутрибрюшинного, интраплеврального способа, введения в простату, внутрилегочного, интаректального, интареального, интаретинального, интраспинального, интрасиновиального, внутригрудного, внутриматочного, внутрипузырного способа, введения внутрь пораженных тканей, болюсного, вагинального, ректального способа, буккального, подъязычного, интраназального или чрескожного способов. По меньшей мере одну композицию антитела против IL-23p19 можно получать для применения с парентеральным (подкожным, внутримышечным или внутривенным) или любым другим способом введения, особенно в форме жидких растворов или суспензий; для применения с вагинальным или ректальным способом введения, особенно в полутвердых формах, таких как, но не ограничиваясь ими, кремы и суппозитории; с буккальным введением или сублингвальным введением, таким как, но не ограничиваясь ими, в форме таблеток или капсул; или с интраназальным способом, таким как, но не ограничиваясь ими, формы порошков, капель в нос или аэрозолей или определенных средств; или с чрескожным способом, таким как, но не ограничиваясь ими, гель, мазь, лосьон, суспензия или система для доставки посредством пластыря с химическими усиливающими доставку веществами, такими как диметилсульфоксид, либо для модификации структуры кожи, либо для повышения концентрации лекарственного средства в трансдермальном пластыре (Junginger et al. In "Drug Permeation Enhancement", Hsieh, D.S., Eds., p. 59-90 (Marcel Dekker, Inc. New York 1994, включенная в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме), или с окисляющими средствами, которые облегчают нанесение составов, содержащих белки и пептиды, на кожу (WO 98/53847), или посредством применения электрического поля для обеспечения временных транспортных путей, таких как электропорация, или для повышения подвижности заряженных лекарственных средств через кожу, таких как ионофорез, или посредством применения ультразвука, такого как сонофорез (патенты США № 4309989 и 4767402) (приведенные выше публикации и патенты включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме).

Легочное/назальное введение.

В случае легочного введения предпочтительно по меньшей мере одну композицию антитела против IL-23p19 доставляют в виде частиц с размером, эффективным для достижения наиболее низких дыхательных путей легкого или пазух. В соответствии с этим изобретением для введения лекарственного средства посредством ингаляции по меньшей мере одно антитело против IL-23p19 можно доставлять с помощью любого из множества устройств для ингаляции или назальных устройств, известных в данной области.

Эти устройства, способные приводить к оседанию распыленных составов в полости пазухи или альвеолах пациента, включают ингаляторы с измеряемой дозой, устройства для распыления, генераторы сухих порошков, распылителей и т.п. Другие устройства, пригодные для обеспечения легочного или назального введения антител, также известны в данной области. Во всех таких устройствах можно использовать пригодные для введения составы для измельчения антитела в аэрозоль. Такие аэрозоли могут состоять либо из растворов (как водных, так и неводных), либо из твердых частиц.

В ингаляторах с измеряемой дозой, таких как ингалятор с измеряемой дозой Ventolin®, как правило, используется газ для распыления, и для них требуется воздействие в процессе вдыхания (см., например, WO 94/16970, WO 98/35888). В ингаляторах для сухого порошка, таких как Turbuhaler™ (Astra), Rotahaler® (Glaxo), Diskus® (Glaxo), ингалятор Spiros™ (Dura), устройства, поставляемые Inhale Therapeutics, и ингалятор для порошка Spinhaler® (Fisons), осуществляют воздействие при вдохе смешанного порошка (US 4668218 Astra, EP 237507 Astra, WO 97/25086 Glaxo, WO 94/08552 Dura, US 5458135 Inhale, WO 94/06498 Fisons, включенные в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме). Устройства для распыления, такие как AERx™ Aradigm, устройство для распыления Ultravent® (Mallinckrodt) и устройство для распыления Acorn II® (Marquest Medical Products) (US 5404871 Aradigm, WO 97/22376), все из указанных выше ссылок включены в настоящее описание в полном объеме, производят аэрозоли из растворов, в то время как ингаляторы с измеряемой дозой и т.д. формируют аэрозоли в виде мелких частиц. Подразумевают, что эти конкретные примеры коммерчески доступных устройств для ингаляции являются репрезентативными примерами конкретных устройств, пригодных для применения на практике этого изобретения, и они не предназначены для ограничения объема этого изобретения.

Предпочтительно композицию, содержащую по меньшей мере одно антитело против IL-23p19, доставляют посредством ингалятора с сухим порошком или устройства для распыления.

Существует несколько желательных характеристик устройства для ингаляции в целях введения по меньшей мере одного антитела по настоящему изобретению. Например, доставка с помощью устройства для ингаляции преимущественно является надежной, воспроизводимой и точной. Устройство для ингаляции необязательно может доставлять частицы небольших размеров, например менее чем приблизительно 10 мкм, предпочтительно приблизительно 1-5 мкм, для возможности правильного вдыхания.

Введение композиций антитела против IL-23p19 в качестве аэрозоля.

Аэрозоль, содержащий композицию антитела против IL-23p19, можно получать посредством пропускания суспензии или раствора по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 через распылитель под давлением. Для достижения требуемого выхода и размера частиц размер и форму распылителя, применяемое давление и скорость подачи жидкого вещества можно подбирать. Электрораспыление можно проводить, например, с помощью электрического поля, соединенного с устройством для подачи в виде капилляра или распылителя. Предпочтительно частицы по меньшей мере одной композиции антитела против IL-23p19, доставленные с помощью устройства для распыления, обладают размером частиц менее приблизительно 10 мкм, предпочтительно в диапазоне приблизительно от 1 до приблизительно 5 мкм и наиболее предпочтительно приблизительно от 2 до приблизительно 3 мкм.

Составы по меньшей мере одной композиции антитела против IL-23p19, пригодные для применения с устройством для распыления, как правило, включают композиции антитела в водном растворе в концентрации от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг по меньшей мере одной композиции антитела против IL-23p19 на 1 мл раствора или 1 мг/г, или любой диапазон, значение или часть этого диапазона. Состав может включать вещества, такие как эксципиент, буфер, изотоническое вещество, консервант, поверхностно-активное вещество и предпочтительно цинк. Также состав может включать эксципиент или вещество для стабилизации композиции антитела, такие как буфер, восстановитель, объемный белок или углевод. Объемные белки, пригодные для составления композиций антитела, включают альбумин, протамин или сходные с ними. Типичные углеводы, пригодные для составления композиций антитела, включают сахарозу, маннит, лактозу, трегалозу, глюкозу или сходные с ними. Состав композиции антитела также может включать поверхностно-активное вещество, которое может снижать или предотвращать поверхностно-индуцируемую агрегацию композиции антитела, вызванную распылением раствора при образовании аэрозоля. Можно использовать различные общепринятые поверхностно-активные вещества, такие как сложные эфиры жирных кислот и спиртов полиоксиэтилена и сложные эфиры жирных кислот сорбита полиоксиэтилена. Количества, как правило, находятся в диапазоне между 0,001 и 14 мас.% состава. Особенно предпочтительные поверхностно-активные вещества для целей этого изобретения представляют собой моноолеат сорбитана полиоксиэтилена, полисорбат 80, полисорбат 20 или сход-

ные с ними. Дополнительные вещества, известные в данной области для составления белка, такие как антитела против IL-23p19, или определенные участки или варианты также можно включать в состав.

Введение композиций антитела против IL-23p19 с помощью устройства для распыления.

Композиции антитела по этому изобретению можно вводить посредством устройства для распыления, такого как струйное устройство для распыления или ультразвуковое устройство для распыления. Как правило, в струйном устройстве для распыления используют источник сжатого воздуха для создания воздушного потока через отверстие с высокой скоростью. По мере того как газ расширяется после распылителя, создается область с низким давлением, которая прокачивает раствор композиции антитела через капиллярную трубку, соединенную с емкостью с жидкостью. При нахождении в трубке поток жидкости из капиллярной трубки разделяется на нестабильные струи и капли, создавая аэрозоль. Для достижения требуемых эксплуатационных характеристик из данного струйного устройства для распыления можно использовать ряд форм, скоростей потока и типов дефлектора. В ультразвуковом устройстве для распыления используют высокочастотную электрическую энергию для достижения вибрационной механической энергии, как правило, с использованием пьезоэлектрического преобразователя. Эту энергию передают составу композиции антитела либо непосредственно, либо посредством передающей жидкости, получая аэрозоль, включающий композицию антитела. Предпочтительно частицы композиции антитела, доставляемые посредством устройства для распыления, обладают размером частиц менее чем приблизительно 10 мкм, предпочтительно в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 5 мкм и наиболее предпочтительно приблизительно от 2 до приблизительно 3 мкм.

Составы по меньшей мере одного антитела против IL-23p19, пригодные для применения совместно с либо струйным, либо ультразвуковым устройством для распыления, как правило, включают концентрацию от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг по меньшей мере одного белка антитела против IL-23p19 на 1 мл раствора. Состав может включать вещества, такие как эксципиент, буфер, изотоническое вещество, консервант, поверхностно-активное вещество и предпочтительно цинк. Также состав может включать эксципиент или вещество для стабилизации композиции по меньшей мере одного антитела против IL-23p19, такие как буфер, восстановитель, объемный белок или углевод. Объемные белки, пригодные для составления композиции по меньшей мере одного антитела против IL-23p19, включают альбумин, протамин или сходные с ними. Типичные углеводы, пригодные для составления по меньшей мере одного антитела против IL-23p19, включают сахарозу, маннит, лактозу, трегалозу, глюкозу или сходные с ними. Состав по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 также может включать поверхностно-активное вещество, которое может снижать или предотвращать поверхностно-индуцируемую агрегацию по меньшей мере одного антитела против IL-23p19, вызываемую распылением раствора при образовании аэрозоля. Можно использовать различные общепринятые поверхностно-активные вещества, такие как сложные эфиры жирных кислот и спиртов полиоксиэтилена и сложные эфиры жирных кислот сорбита полиоксиэтилена. Количества, как правило, находятся в диапазоне между приблизительно 0,001 и 14% по массе состава. Особенно предпочтительные поверхностно-активные вещества для целей этого изобретения представляют собой моноолеат сорбитана полиоксиэтилена, полисорбат 80, полисорбат 20 или сходные с ними. Также в состав можно включать дополнительные вещества, известные в данной области, для составления белка, такие как антитела против IL-23p19, или определенные участки или варианты.

Введение композиции антитела против IL-23p19 посредством ингалятора с измеряемой дозой.

В ингаляторе с измеряемой дозой (MDI) пропеллент, по меньшей мере одно антитело против IL-23p19 и любые эксципиенты или другие добавки находятся в контейнере в виде смеси, включающей сжиженный сжатый газ. Действие дозирующего клапана приводит к высвобождению смеси в качестве аэрозоля, предпочтительно содержащего частицы с размером, находящимся в диапазоне от менее чем приблизительно 10 мкм, предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 5 мкм и наиболее предпочтительно от приблизительно 2 до приблизительно 3 мкм. Требуемый размер частиц аэрозоля можно получать с использованием состава композиции антитела, изготавливаемого различными способами, известными специалистам в данной области, включающими измельчение на струйной мельнице, высушивание распылением, конденсацию в критической точке или сходные с ними. Предпочтительные ингаляторы с измеряемой дозой включают ингаляторы, изготавливаемые 3M или Glaxo, и в которых применяют пропеллент на основе гидрофторуглерода. Составы по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 для применения совместно с устройством для ингаляции с измеряемой дозой, как правило, включают высокодисперсный порошок, содержащий по меньшей мере одно антитело против IL-23p19 в виде суспензии в неводной среде, например, суспендированное в пропелленте с помощью поверхностно-активного вещества. Пропеллент может представлять собой любое общепринятое вещество, используемое для этой цели, такое как хлорфторуглерод, гидрохлорфторуглерод, гидрофторуглерод или углеводород, в том числе трихлорфторметан, дихлордифторметан, дихлортетрафторэтанол и 1,1,1,2-тетрафторэтан, HFA-134a (гидрофторалкан-134a), HFA-227 (гидрофторалкан-227) или сходные с ними. Предпочтительно пропеллент представляет собой гидрофторуглерод. Поверхностно-активное вещество можно выбирать для стабилизации по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 в виде суспензии в пропелленте для защиты активного вещества от химической дегградации и т.п. Пригодные поверхностно-активные вещества включают триолеат сорбитана, соевый лецитин, олеиновую кислоту или сходные с

ними. В некоторых случаях раствор аэрозоля является предпочтительным с использованием растворителей, таких как этанол. Дополнительные вещества, известные в данной области для составления белка, также можно включать в состав. Средний специалист в данной области поймет, что способы по настоящему изобретению можно осуществлять посредством легочного введения композиции по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 посредством устройств, которые не описаны в настоящем описании.

Пероральные составы и введение.

Составы для перорального введения основаны на совместном введении адъювантов (например, резорцина и неионных поверхностно-активных веществ, таких как олеиловый эфир полиоксиэтилена и эфир *n*-гексадецилполиэтилена) для искусственного повышения проницаемости стенок кишечника, а также на совместном введении ингибиторов ферментов (например, ингибиторов панкреатического трипсина, диизопропилфторфосфата (DFF) и тразилола) для ингибирования ферментативной деградации. Составы для доставки гидрофильных веществ, включающих белки и антитела и сочетание по меньшей мере двух поверхностно-активных веществ, предназначенные для перорального введения, введения на слизистую, для назального, легочного, вагинального, трансмембранного или ректального введения, описаны в патенте США 6309663. Активный компонент соединения дозированной формы твердого типа для перорального введения можно смешивать по меньшей мере с одной добавкой, в том числе с сахарозой, лактозой, целлюлозой, маннитом, трегалозой, рафинозой, мальтитом, декстраном, крахмалами, агаром, аргинатами, хитинами, хитозанами, пектинами, трагакантовой камедью, гуммиарабиком, желатином, коллагеном, казеином, альбумином, синтетическим или полусинтетическим полимером и глицеридом. Эти дозированные формы также могут содержать добавки другого типа(ов), например неактивный разбавитель, смазывающее вещество, такое как стеарат магния, парааминобензойная кислота, консервант, такой как сорбиновая кислота, аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, антиоксидант, такой как цистеин, дезинтегрирующее вещество, связующее вещество, загуститель, буферное средство, подсластитель, вкусовую добавку, ароматизирующую добавку и т.д.

Таблеткам и пилюлям можно дополнительно придавать форму покрытых растворимой в кишечнике оболочкой препаратов. Жидкие препараты для перорального введения включают эмульсию, сироп, эликсир, суспензию и растворимые препараты, приемлемые для медицинского применения. Эти препараты могут содержать неактивные разбавители, обычно используемые в указанной области, например воду. Также в качестве систем для доставки лекарственного средства для инсулина и гепарина описаны липосомы (патент США № 4239754). Позднее, для доставки фармацевтических средств применили микросферы из искусственных полимеров смешанных аминокислот (протеноидов) (патент США № 4925673). Более того, в данной области известны соединения носителей, описанные в патенте США № 5879681 и патенте США № 55871753 и используемые для пероральной доставки биологически активных веществ.

Составы и введение на слизистую оболочку.

Состав для перорального введения биологически активного вещества инкапсулируют в один или несколько эксципиентов на основе биологически совместимых полимеров или сополимеров, предпочтительно биологически деградируемого полимера или сополимера, с получением микрокапсул, которые вследствие соответствующего размера полученных микрокапсул приводят к достижению веществом скоплений лимфатических фолликулов и захвату вещества скоплениями лимфатических фолликулов, иначе известных как "Пейеровы бляшки" или "GALT" животного без утраты эффективности при прохождении вещества через желудочно-кишечный тракт. Сходные скопления лимфатических фолликулов можно найти в бронхиальных трубках (BALT) и в толстом кишечнике. Описанные выше ткани, как правило, называют ассоциированными со слизистой оболочкой лимфоретикулярными тканями (MALT). Для всасывания через поверхности слизистых оболочек композиции и способы введения по меньшей мере одного антитела против IL-23p19 включают эмульсию, содержащую множество субмикронных частиц, мукоадгезивную макромолекулу, биологически активный пептид и водную однородную фазу, которая обеспечивает всасывание через поверхности посредством осуществления адгезии к слизистой оболочке частиц эмульсии (патенты США № 5514670). Поверхности слизистых оболочек, пригодные для применения эмульсий по настоящему изобретению, могут включать корнеальный, конъюнктивальный способ введения, введение на слизистую оболочку щеки, сублингвальный, назальный, вагинальный, легочный, желудочный, кишечный и ректальный способы введения. Составы для вагинального или ректального введения, например суппозитории, в качестве эксципиентов могут содержать, например, полиалкиленгликоли, вазелин, масло какао и т.п. Составы для интраназального введения могут представлять собой твердые составы и в качестве эксципиентов могут содержать, например, лактозу или они могут представлять собой водные или масляные растворы в виде капель для носа. В случае введения на слизистую оболочку щеки эксципиенты включают сахара, стеарат кальция, стеарат магния, прежелатинизированный крахмал и т.п. (патенты США № 5849695).

Трансдермальные составы и введение.

В случае чрескожного введения по меньшей мере одно антитело против IL-23p19 инкапсулируют в средство для доставки, такое как липосома или полимерные наночастицы, микрокапсула, микрокапсула или микросферы (в собирательном значении обозначаемые как микрочастицы, если нет иных указаний). Известно множество пригодных средств, включающих микрочастицы, изготовленные из синтетических

полимеров, таких как полигидроксикислоты, такие как полимолочная кислота, полигликолевая кислота и их сополимеры, полиортоэфир, полиангидриды и полифосфазены и нейтральные полимеры, такие как коллаген, полиаминокислоты, альбумин и другие белки, альгинат и другие полисахариды и их сочетание (патенты США № 5814599).

Введение и составы для пролонгированного введения.

Может быть желательной доставка соединения по настоящему изобретению субъекту в течение пролонгированных периодов времени, например в течение периодов от одной недели до одного года при однократном введении. Можно использовать различные дозированные формы с замедленным высвобождением, депонируемые или имплантируемые дозированные формы. Например, дозированная форма может содержать фармацевтически приемлемую нетоксичную соль соединений, которая обладает низкой растворимостью в жидкостях организма, например (а) кислотно-аддитивную соль с многоосновной кислотой, такой как фосфорная кислота, серная кислота, лимонная кислота, винно-каменная кислота, таниновая кислота, палмовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталин моно- или дисульфоновые кислоты, полигалактуроновая кислота и т.п.; (b) соль с поливалентным катионом металла, такого как цинк, кальций, висмут, барий, магний, алюминий, медь, кобальт, никель, кадмий и т.п., или с органическим катионом, образованным, например, из N,N'-дибензилэтилендиамина или этилендиамина; или (с) сочетание (а) и (b), например соль танната цинка. Кроме того, соединения по настоящему изобретению или предпочтительно относительно нерастворимая соль, такая как соли, описанные выше, может быть изготовлена в геле, например в геле моностеарата алюминия, например, с кунжутным маслом, пригодным для инъекции. Особенно предпочтительные соли представляют собой соли цинка, соли танната цинка, соли памоата и т.п. Другой тип депонируемого состава с замедленным высвобождением для инъекций может содержать соединение или соль, диспергированную для инкапсулирования в медленно деградируемом нетоксичном неантигенном полимере, таком как полимер полимолочной кислоты и полигликолевой кислоты, например, как описано в патенте США № 3773919. Соединения или предпочтительно относительно нерастворимые соли, такие как соли, описанные выше, также можно изготавливать в драже на основе силаслика с холестериновым матриксом, в частности, для применения у животных.

Дополнительные составы с медленным высвобождением, депонируемые или имплантируемые составы, например газовые или жидкостные липосомы, известны в литературе (патенты США № 5770222 и "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", J.R. Robinson ed., Marcel Dekker, Inc, N.Y., 1978).

После описания, в целом, этого изобретения оно будет более понятным с помощью следующих примеров, которые предоставлены в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения.

Примеры

Пример 1. Выделение человеческих специфичных антител против IL-23 с помощью фагового дисплея.

Основные способы описаны для селекции антигенспецифичных антител из библиотек HuCAL™, созданных в MorphoSys (Knappik et al., 2000, Krebs et al., 2001, Rauchenberger et al., 2003). Для селекции антител против рекомбинантного IL-23 человека (hrIL-23) использовали специфичные к Vh-участку субпулы библиотеки HuCAL Gold™ Fab (Kretzschmar & von Ruden, 2002). Использовали несколько различных стратегий селекции и они включают:

1) селекцию против рекомбинантного белка hIL-23, который был иммобилизован непосредственно на пластике, с предварительной адсорбцией библиотеки на рекомбинантный белок IL-12 человека (hrIL-12), также адсорбированном непосредственно на пластике, или без нее. Рекомбинантные белки hIL-23 и hIL-12 были получены в Centocor;

2) селекцию с рекомбинантным человеческим белком IL-23 в растворе с последующим выделением связанного фага захватом белка hIL-23 иммобилизованным hrIL-12p40mAb. Селекцию проводили с предварительной адсорбцией библиотеки на рекомбинантном белке hrIL-12, захваченным тем же mAb, либо без нее;

3) селекцию с химически биотинилированным белком hrIL-23 в растворе с последующим улавливанием связанного фага покрытыми SA магнитными гранулами. Селекцию проводили с белком hrIL-12 или без него в молярном избытке в качестве конкурента.

Выделенную фагмидную ДНК превращали целиком в экспрессирующий Fab вектор и отдельные клоны после трансформации подвергали скринингу в отношении связывания с hrIL-23 и не с hrIL-12. Секвенирование положительных клонов выявило 76 уникальных Fab.

Пример 2. Охарактеризация Fab.

Получали положительные Fab и очищали, как описано ранее (Knappik et al., 2000, Krebs et al., 2001, Rauchenberger et al., 2003) и специфичность связывания с hrIL-23, но не с hrIL-12 или с субединицей p40 hrIL-12 (hrp40) подтверждали в анализах, сходных с анализами, описанными в примере 3, ниже. Подтвержденные Fab тестировали в отношении (1) ингибирования связывания hrIL-23 с человеческим рецептором для IL-23 (hIL-23R) или с человеческим рецептором для IL-12β1 (hIL-12Rβ1), (2) отсутствия ингибирования связывания hrIL-12 с IL-12RILβ1, (3) ингибирования связывания hrIL-23 с клетками TALL-104 естественным образом экспрессирующих IL-23R и IL-12Rβ1, и (4) аффинность связывания с

hrIL-23, hrIL-12 и субъединицей hrp40. Специфичность и аффинность связывания приведена в табл. 1 и ингибирование связывания hrIL-23 с hIL-23R приведено в табл. 2. Fab12A в табл. 1 представляет собой стандарт для сравнения, источником которого является специфичное к IL-12p40 mAb. IL-23R-FC в табл. 2 представляет собой стандарт для сравнения, соответствующий внеклеточному домену IL-23R человека, слитому с Fc человека.

Главным образом, анализы ингибирования рецептора были сходными с анализами, описанными ниже в примере 4 для производных mAb для этих Fab. Один дополнительный анализ проводили для измерения ингибирования связывания rhIL-23 с клетками TALL 104. Эти клетки экспрессируют как IL-23 человека, так и рецепторы для IL-12R-бета 1. 10 из 13 Fab-кандидатов обладали требуемым профилем активности, представляющим собой отсутствие реактивности с белками IL-12 или p40 человека в любом анализе, и, по меньшей мере, частичным ингибированием связывания hrIL-23 с рецептором для IL-23. Последовательности CDR шести из Fab (4083, 4190, 4205, 4217, 4649 и 4658) представлены в табл. 4 (полужирный шрифт). Полные последовательности V-области для этих Fab представлены в табл. 8.

Продукция Fab в форме IgG1 человека.

Fab-кандидаты клонировали в векторы для структур mAb IgG1/каппа или лямбда и продуцировали временной трансфекцией в клетках HEK293 для последующего анализа в качестве mAb. В общем, одиннадцать из 13 активных Fab показывают требуемый профиль в качестве mAb. Они являются специфичными для к IL-23 и, по меньшей мере, частично ингибируют связывание IL-23 человека с слитым белком человеческий IL-23R-Fc (табл. 3). Анализы и их результаты приведены в следующих ниже примерах.

Пример 3. Специфичность к субъединицам hIL-23p19 mAb, полученного посредством фагового дисплея антитела.

Очищенные mAb мыши против hIL-23 оценивали в анализе улавливания ELISA в целях определения их антигенной специфичности к субъединицам. В кратком изложении, mAb против IL-23 наносили на планшеты и инкубировали со 100 нг/мл hrIL-23, hrIL-12 и hrp40 соответственно. После инкубации с биотинилированным mAb против-p40 связывание подвергали детекции с использованием HRP-конъюгированного стрептавидина. mAb против-p40 и mAb против IL-12 (20C2, Catalog No. 555065, BD Pharmingen, San Diego, CA) с известной специфичностью использовали в качестве контролей.

На фиг. 1A и 1B показана специфичность связывания для двух из этих mAb, MOR04083 (то же, что и 4083) и MOR04190 (то же, что и 4190). На фиг. 1A показано, что mAb специфично связывают hrIL-23, но не hrIL-12 или мономер hrp40. Поскольку для секреции из клеток млекопитающих субъединица IL-23p19 должна ковалентно связываться с p40, mAb против IL-23, которые не распознают мономер p40, должны связывать либо субъединицу IL-23p19 отдельно, либо объединенный эпитоп гетеродимера p19-p40. Таким образом, эти IL-23 mAb обозначают как mAb против IL-23p19. При сравнении, все 3 белка (hrIL-23, hrIL-12 и hrp40) связывались с mAb 12A специфичным нейтрализующим антителом против p40 человека. На фиг. 1B показано, что указанные mAb не связываются с мышинным IL-23 или с мышинным p40. Наоборот, иммобилизованные mAb обладают сходными кривыми связывания с hrIL-23 в растворе (фиг. 2), что согласуется с их сравнимой с Fab аффинностью связывания (табл. 1). Специфичность связывания этих и других mAb-кандидатов приведена в табл. 3.

Пример 4. Ингибирование связывания рецептора для IL-23 посредством mAb против IL-23p19.

Для того чтобы показать, что mAb против IL-23p19 представляют собой нейтрализующие антитела против субъединицы p19, mAb тестировали в отношении ингибирования ими связывания IL-23 и IL-23R. В этом эксперименте слитый белок IL-23R-FC человека иммобилизовывали на планшете. Этот слитый белок состоит из внеклеточного домена рецептора для IL-23 человека, слитого с Fc-сегментом человека. В планшет добавляли биотинилизованный hrIL-23 либо отдельно, либо после предварительной инкубации с индивидуальными mAb против IL-23p19. В качестве положительного контроля использовали растворимый IL-23R (IL-23R-Fc). Связывание IL-23 выявляли с помощью HRP-конъюгированного стрептавидина. Как показано на фиг. 3A, mAb MOR04083 и MOR04190 препятствуют связыванию IL-23/IL-23R с эффективностью, приблизительно в 3 раза меньшей эффективности растворимого IL-23R-Fc. Не происходило ингибирования посредством B21M, mAb с неродственной специфичностью. Напротив, когда IL-12R β 1 иммобилизовывали на планшете, эти mAb не ингибировали связывание IL-23/IL-12R β 1 (фиг. 3B). Связывание IL-23 ингибировалось нейтрализующим p40 mAb CNTO 1275 (то же, что и mAb 12A), как и ожидали. Аналогично, эти mAb не блокируют связывание IL-12/IL-12R β 1 (фиг. 3C). CNTO 1275 снова служило в качестве положительного контроля. Селективное ингибирование связывания IL-23/IL-23R и отсутствие противодействия связыванию IL-12 или IL-23 с IL-12R β 1 далее показывает, что эти mAb против IL-23p19 не связывают субъединицу p40 и, таким образом, представляют собой нейтрализующие антитела против IL-23p19 человека. Исследования ингибирования рецептора с этими mAb обобщены в табл. 3.

Пример 5. Нейтрализация биологической функции IL-23 посредством mAb против IL-23p19.

Известно, что IL-23 индуцирует внутриклеточное фосфорилирование STAT3 и продукцию IL-17 Т-клетками. Таким образом, mAb против IL-23p19 тестировали в отношении их способности ингибировать эти биологические функции IL-23 человека.

В одном эксперименте естественные киллерные (NKL) клетки стимулировали hrIL-23 либо отдельно, либо после предварительной инкубации с mAb MOR0408 3 и MORO 190 в концентрации 20 и 10 мкг/мл соответственно. mAb 12A (1 мкг/мл) представляло собой положительный контроль, и C8.3 (10 мкг/мл), нейтрализующее mAb против p40 человека, представляло собой отрицательный контроль. Обработанные клетки окрашивали конъюгированными с флуорохромом антителами против фосфо-STAT3 и анализировали посредством внутриклеточной проточной цитометрии (фиг. 4). Эти mAb полностью ингибируют фосфорилирование STAT3, хотя и с более низкой эффективностью, чем нейтрализующее mAb 12A против p40. Более низкая эффективность IL-23p19 mAb, вероятно, отражает их относительно слабую аффинность. В другом эксперименте свежие выделенные спленоциты мыши обрабатывали hrIL-23, предварительно инкубированным с титрованными mAb против IL-23p19 или контрольными mAb. hrIL-23 без предварительной инкубации с антителом использовали в качестве положительного контроля. После 3 суток в культуре клеточные супернатанты собирали и анализировали посредством ELISA с использованием двойного набора IL-17 ELISA (R&D Systems). Как показано на фиг. 5A, mAb против IL-23p19 MOR04083 и MOR04190 ингибировали опосредуемую hrIL-23 продукцию IL-17. Также эти mAb ингибировали продукцию IL-17, индуцированную нативным IL-23, продуцированным PBMC человека (фиг. 5B) и яванской макаки (фиг. 5C).

Для сравнения, IL-23p19 mAb тестировали в отношении их способности ингибировать индуцируемую hrIL-12 продукцию IFN γ . В кратком изложении, клетки NK92MI обрабатывали IL 12, предварительно инкубированным с титрованными mAb против IL-23p19 или контрольными mAb (фиг. 6). В качестве отрицательного контроля использовали IL-12 без предварительной инкубации с антителом и в качестве положительного контроля использовали CINTO 1275. Анализ ELISA, проведенный через 24 ч после стимуляции, показал отсутствие эффекта mAb против IL-23p19 MOR04083 и 4190 на индуцируемую IL-12 продукцию IFN γ , демонстрируя, что антитела не связывают и не нейтрализуют субъединицу p40, общую для IL-12 и IL-23. Результаты этих анализов приведены в табл. 3.

Пример 6. Идентификация эпитопа mAb против IL-23p19.

Конкурентный анализ связывания проводили в целях определения наличия связывания mAb против IL-23p19 со сходными или отличающимися эпитопами IL-23p19. Результаты для mAb MOR04083, MOR04190 и MOR04217 представлены на фиг. 7. mAb против IL-23 наносили по отдельности на планшеты для ELISA. Добавляли конкурирующие mAb, а затем добавляли биотинилированный hrIL-23. Для положительного контроля в качестве конкурирующего mAb использовали то же mAb, что и для нанесения ("собственная конкуренция"). Связывание IL-23 выявляли с использованием стрептавидина. Все три mAb показывают перекрестную конкуренцию в различной степени, демонстрируя связывание с пространственно разделенными участками.

Пример 7. Созревание аффинности нейтрализующих Fab-кандидатов.

Fab MOR04083, 04190, 04649 и 04658 выбирали для независимого созревания аффинности на основе указанной выше охарактеризации как Fab, так и mAb. С использованием кассетного элемента системы NuCaTM (Knappik et al., 2000) конструировали два варианта фаговых библиотек для каждого Fab, один для CDR3 варибельного участка легкой цепи (VL) и другой для CDR2 варибельного участка тяжелой цепи (VH). Эти библиотеки подвергали селекции против биотинилированного hrIL-23 в растворе при промывании и концентрации антигена различной строгости. Было выделено 35 уникальных Fab, каждый из которых показывал повышенную активность связывания относительно исходного родительского Fab. После этого во втором раунде скрининга было выбрано три дополнительных Fab (5267, 5268 и 5269; все варианты V1-CDR3 4083). Последовательности CDR исходных Fab, производные после созревания из библиотек V1-CDR3 или VH-CDR2, и варианты этих последовательностей представлены в табл. 4A и 4B. Полные последовательности V-области представлены в табл. 8.

Пример 8. Продукция и охарактеризация Fab после созревания аффинности.

38 выбранных Fab продуцировали, очищали и охарактеризовывали, по существу, как описано в примерах 2-4, выше. Десять из Fabs привели к небольшому выходу и/или показали гетерогенные паттерны при гель-фильтрации, и они были исключены из последующего анализа. Остальные 28 Fab анализировали в отношении специфичности связывания, аффинности и ингибирования связывания рецептора. Все Fab были специфичными к IL-23p19 и обладали в 10-500 раз большей аффинностью к hrIL-23, чем соответствующий исходный Fab (табл. 5 и 6). Все из них показали повышенные значения IC₅₀ в отношении ингибирования связывания hrIL-23 со слитым белком IL-23R-FC и подобно исходным Fab не ингибировали связывание ни IL-23, ни IL-12 со слитым белком рецептора для IL-12Rb1 и Fc (табл. 5 и 6). Как и ожидали из этих результатов, ни один Fab не ингибировал связывание hrIL-23 с клетками TALL-104, как определяли проточной цитометрией, что согласуется со сходным отсутствием ингибирования исходными Fab.

Пример 9. Продукция и охарактеризация Ab после созревания аффинности в форме mAb.

34 из 35 выбранных Fab клонировали в структуры векторов mAb IgG/каппа или лямбда и продуцировали в виде mAb посредством временной трансфекции в клетках HEK293 для последующего анализа. Все антитела оценивали в отношении ингибирования продукции IL-17, как описано в примере 5, выше,

(табл. 7). В большинстве случаев каждое из производных после созревания было более эффективным, чем их соответствующее исходное антитело, с повышением IC50 вплоть до 200 раз. Биохимические свойства 34 mAb оценивали посредством SDS-PAGE и гель-фильтрации в отношении признаков агрегации, гетерогенности цепей и неполного образования дисульфидных связей между тяжелыми и легкими цепями в шарнирной области.

Исходя из комбинированного анализа активности и биохимического анализа было выбрано 7 mAb для более детального анализа, по меньшей мере по одному от каждого исходного родительского антитела. Антитела MOR05058 и 05059, полученные из библиотек разнообразия VL CDR3 MOR04649, исключали из этого набора (см. примеры 10 и 11). Все выбранные кандидаты ингибировали продукцию IL-17, индуцированную природным IL-23 из PBMC человека (фиг. 8) и яванской макаки (не представлено). Как и ожидалось, все они ингибировали связывание hrIL-23 со слитым белком hrIL-23R и Fc с эффективностью, превышающей эффективность контрольного mAb против IL-23A (фиг. 9). С возможным исключением MOR05053 эти выбранные mAb не ингибировали биологическую активность нативного IL-12 (не представлено), что согласуется с отсутствием связывания тех mAb, доступных в качестве Fab, с белком hrIL-12.

Пример 10. Продукция и охарактеризация комбинированных mAb с перекрестными цепями.

Исходные Fab MOR04190, 04649 и 4658 приводили к улучшенным Fab из библиотек разнообразия как VH CDR2, так и VL CDR3. Fab, образованные из MOR04649, представляли особый интерес вследствие относительно высокой активности из библиотек обоих типов. Однако исходный Fab MOR04649 содержит предсказанный, но потенциально неблагоприятный участок N-связанного гликозилирования в VH CDR2, который не представлен в каком-либо из 6 улучшенных Fab, образованных из библиотеки VH CDR2. Для удаления этого участка гликозилирования и тестирования в отношении потенциальной улучшенной активности тяжелые цепи MOR05042 и 05045 экспрессировали с легкими цепями MOR05058 и 5059 в клетках HEK293 (табл. 4C - mAb 42-58, 42-59, 45-58 и 45-59). Ни одно из сочетаний не было более эффективными антагонистами (продукция IL-17 и ингибирование связывания IL-23 с IL-23R), чем соответствующие mAb донорной цепи, и посредством гель-фильтрации все из них показали большую тенденцию к агрегации (не представлено).

Пример 11. Мутагенез с замещением выбранных mAb после созревания и их охарактеризация.

Аминокислотные замены вносили в выбранные mAb в целях устранения предсказанного участка N-связанного гликозилирования и/или для соответствия N-концов переменных участков их наиболее близкой последовательности V-области эмбрионального типа человека. Предсказанный участок N-связанного гликозилирования в Vh 5058 и 5059 ("NYS" в CDR2, то же, что и в исходном Vh MOR04649) устраняли замещением аргинина (4649r) или аспарагиновой кислоты (46 9d) аспарагином в положении 59 (прямая нумерация). Последовательности CDR этих VH-участков представлены в табл. 4A и полные последовательности V-области приведены в табл. 8. Эти варианты продуцировали временной экспрессией в клетках HEK293 и очищали аффинной хроматографией с белком А. Эти mAb показали повышенную эффективность относительно исходных антител в отношении их ингибирования продукции IL-17. Замещение аргинина в MOR05059 имело наилучший профиль исходя из активности и биохимической охарактеристики, и это mAb назвали 3759 (табл. 4C).

mAb 5040 и 3759 выбирали в качестве наивысших позиций исходя из их активности и биохимической охарактеристики. Аминокислотные замены вносили для соответствия последовательности антитела эмбрионального типа человека и замену одной аминокислоты проводили в = VL-участке 5040 для обратной мутации каркасной области до эмбрионального типа, замещая валин треонином в положении 86.

Аминокислотные последовательности, измененные по сравнению с исходным mAb, были следующими:

Антитело	VH	VL
5040	E(3) на Q	D(1) на E, E(86) на V
3759	Q(1)E(3) на EQ	D(1)I(2) на QS

Замена E3 на Q в VH обоих антител представляет собой обратную замену E, внесенную при клонировании Fab в вектор для mAb. В этом положении в исходных Fab находилась Q и ее можно использовать в качестве варианта для замещения E в различных mAb. Эти варианты обозначают как 5040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS}. Составляющими V-областями 5040^{Q/EV} являются 5040 VH и 4190^{EV} VL (табл. 4C). Составляющими V-областями 3759^{EQ/QS} являются 4649^E VH и 5059^{QS} VL (табл. 4C). Последовательности CDR и полных V-участков составляющих цепей обоих антител представлены в табл. 4 и 8 соответственно. Сходные замены можно идентифицировать для любого из кандидатов посредством сравнения с их предсказанными последовательностями эмбрионального типа человека.

mAb 5040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} продуцировали посредством временной экспрессии в клетках HEK293 и очищали аффинной хроматографией с белком А. Эти mAb полностью сохраняют специфичность к IL-23 человека относительно IL-12 и p40, как представлено на фиг. 10. Эти mAb ингибируют связывание рекомбинантного IL-23 человека с IL-23R-FC и являются более эффективными, чем контроль mAb23A (фиг. 11A). Как ожидалось из профиля их специфичности, они не ингибируют связывание IL-23 (фиг.

11B) или IL-12 (фиг. 11C) с IL-12R β 1. В соответствии с этим паттерном ингибирования рецептора эти mAb не ингибируют индуцируемой IL-12 продукции IFN γ из клеток NK92M1 (фиг. 12), но они ингибируют индуцируемую как рекомбинантным (фиг. 13), так и нативным (фиг. 14) IL-23 продукцию IL-17 из спленоцитов мыши. Также эти mAb показывают очень сильное ингибирование индукции IL-17 нативным IL-23 яванской макаки (фиг. 15), демонстрируя высокую степень перекрестной реактивности с IL-23 из яванской макаки. Также эти mAb ингибировали фосфорилирование STAT3, индуцированное в НК-клетках рекомбинантным IL-23 человека (не представлено).

mAb 5040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} распознают близко расположенные эпитопы на IL-23, как показали по их ингибированию связывания mAb23A (фиг. 16A) и их реципрокной конкуренции друг с другом (фиг. 16B и 16C). Эпитоп mAb23A был картирован на p19 человека в области I93-G105: I₉₃HQGLIFYEKLLG₁₀₅.

Результаты конкуренции показывают, что эпитопы для mAb 5040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} находятся в одном участке.

Пример 12. Варианты кодирующих последовательностей для mAb 5040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS} и их охарактеризация.

Кодирующую последовательность вариабельных участков антител встраивали в три различных варианта кодирующих последовательностей в целях оценки влияния на экспрессию этих белков. В первом варианте использовались кодоны, полученные из исходной библиотеки, с несколькими нуклеотидными заменами для удаления консенсусных участков сплайсинга мРНК. Вторым вариантом, замену кодона эмбрионального типа (GCE), конструировали выравниванием аминокислотной последовательности вариабельного участка с генами эмбрионального типа, идентифицируя наиболее близкое совпадение гена эмбрионального типа, и заменой кодонов в исходной кодирующей последовательности синонимическими кодонами, которые используют в гене эмбрионального типа. В положениях, где аминокислотный остаток не имел совпадений с генами эмбрионального типа, кодоном, который используется с наибольшей частотой в высокоэкспрессируемых белках человека, заменяли исходный кодон. Третий вариант кодонов конструировали заменой исходных кодонов антитела кодоном, который используется с наибольшей частотой в высокоэкспрессируемых белках человека. Каждый вариант кодона экспрессировался, как определяли посредством временной трансфекции в клетках HEK293 и клетках CHO. Этот результат показывает, что в этих и, вероятно, других клетках-хозяевах могут быть установлены трансфектанты стабильной клеточной линии, и вариант с наиболее высокой экспрессией можно использовать для разработки продуцирующей клеточной линии. mAb оценивают, как описано в примере 11, в дополнение к другим функциональным анализам и анализам биохимических и биофизических свойств. В табл. 9 показаны вариабельные нуклеотидные последовательности тяжелой и легкой цепей для вариантов mAb 5040^{Q/EV} и 3759^{EQ/QS}.

Для целей этого изобретения, 70-100% аминокислотную или нуклеотидную идентичность последовательностей (т.е. 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 или любой диапазон или значение в этом диапазоне) определяют с использованием пригодного компьютерного алгоритма, как известно в данной области.

Пример 13. Антитело против IL23p19 в модели псориаза на мышах.

Вариант mAb 3759^{EQ/QS} оценивали в отношении его способности подавлять признаки псориаза в гуманизированной модели на мышах. Неповрежденную кожу от пациентов с псориазом трансплантировали иммунодефицитным мышам и после приживления трансплантатов запускали псориазический процесс посредством внутрикожной инъекции аутологичных активированных Т-клеток. Мышей лечили внутрибрюшинным введением один раз в неделю 10 мг/кг антитела. Контрольным мышам вводили носитель или циклоспорин А. Массу тела мышей оценивали раз в неделю.

После 3 недель введения мышам умерщвляли и трансплантированные биоптаты кожи оценивали в отношении толщины эпидермы, цитокератина-16 и количеств положительных по HLA-DR и Ki-67 клеток в эпидермисе.

Это исследование показывает, что антитело против IL23p19 является эффективным в отношении ингибирования утолщения эпидермы и пролиферации кератиноцитов (например, окрашивание Ki-67) в дозировке 10 мг/кг. Степень ингибирования была сравнима с ингибированием, достигаемым с помощью циклоспорина А. Введение антитела не было ассоциировано со значительным подавлением HLA-DR или цитокератина-16. Введение циклоспорина А также не оказывало значимого эффекта на HLA-DR и цитокератин-16. Эти данные подтверждают, что антитело может быть эффективным для подавления гиперплазии эпидермы при псориазе. Гуманизированная модель псориаза на мышах основана на экспериментах Wrone-Sraith et al., 1996, Dermal injection of immunocytes induces psoriasis, J. Clin. Invest., 98:1878-1887. Эта модель представляет собой единственную доступную доклиническую модель, в которой эффекты лекарственных средств на развитие псориазического повреждения человека можно подвергать мониторингу in vivo. Для осуществления этой модели неповрежденные биоптаты кожи (5 мм) от пациентов-добровольцев с псориазом трансплантируют иммунодефицитным реципиентным мышам.

Одновременно пациенты служат донорами крови, из которой выделяют моноклеарные клетки периферической крови (РВМС) и замораживают. РВМС стимулируют суперантигеном в течение 48 ч перед внутрикожной инъекцией в аутологичную трансплантированную кожу (3 недели после трансплан-

тации). Инъектированные активированные клетки реагируют с кожей человека, что приводит к гиперпролиферации эпидермиса. Очаг повреждения характеризуется удлиненными выступами (нерегулярными и регулярными) и выраженной гиперплазией эпидермиса кератиноцитов с измененной дифференцировкой.

Материалы и способы.

Тестируемое вещество.

Молекулярная масса Ab: 150,000 дальтон.

Растворимость в воде: 20 мг/мл.

Сопровождающий контроль: PBS.

Контрольное соединение: Циклоспорин А.

Молекулярная масса: 1202,63 дальтон.

Поставщик: Wako GmbH.

Номер партии: EWP5926.

Каталожный номер: 039-16301.

Условия хранения: 2-10°C.

Носитель для контрольного соединения: гидроксипропилцеллюлоза (HPC).

Поставщик: Nippon Soda Co., Ltd Japan.

Номер партии: HPC-L 9004-64-2.

Каталожный номер: NDA-1011.

Условия хранения: $\pm 21^{\circ}\text{C}$

Тестируемое вещество тестировали в гуманизированной модели псориаза на мышах в одном веществе состава. Соединения хранили при 4°C до применения. Циклоспорин А и раствор гидроксипропилцеллюлозы (носитель CsA) предоставляли и изготавливали в TNO. 0,5% гидроксипропилцеллюлозу изготавливали в дистиллированной воде и стерилизовали при температуре 120°C в течение 25 мин. После стерилизации HPC хранили при 4°C до применения. Непосредственно перед внутрибрюшинным введением требуемое количество CsA взвешивали и смешивали с использованием ступки. Стабильную гомогенную суспензию получали смешиванием требуемого количества размолотого CsA с носителем HPC до общего объема 200 мкл на мышь (ресуспендировали в течение нескольких секунд перед введением).

Мыши.

Номенклатура: NiH-lyst^{bg} Foxnl^{nu} Btk^{xid}, код штамма 201 (гомозиготный). Источник: наиболее часто называемый NIH-III, был разработан в National Institutes of Health, Bethesda. В дополнение к гену nude, который приводит к отсутствию тимуса и Т-клеточной функции, эта мышь обладает двумя другими мутациями, важными для регуляции функции иммунной системы. Их обозначали как x-linked immune defect (xid) и beige (bg). Мыши beige имеют тяжелый дефицит естественных киллерных (NK) клеток (Roder et al., 1979). Мыши с мутацией xid имеют функциональные дефекты в В-лимфоцитах (Scher et al., 1980). Этот тройной дефицит оказывает тот эффект, что эти мыши могут служить в качестве хозяев для опухолевых линий, которые не будут расти или растут очень медленно у мышей nude. Пересадка мышам bg-nu-xid гемопоэтических стволовых клеток человека описана Kamel-Reid and Dick (1988). Степень Т-независимых дефицитов В-лимфоцитов и NK-клеток у NIH-III не была определена. Цвет: лишенные волос, кожа, пигментированная от светло-серого до темно-серого цвета.

Самцы мышей BNX (NIH III, гомозиготные) в возрасте 8 недель поставлялись Charles River (US) и доставлялись в TNO. Их акклиматизировали к лабораторным условиям в течение по меньшей мере 7 суток перед трансплантацией. Мышей держали в вентилируемых комнатах с воздухообменом, составляющим 9-11 в 1 ч, и поддерживали при температуре $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ и относительной средней влажности 55% (40-70%). Освещение было искусственным с последовательностью 12 ч света и 12 ч темноты. Перед трансплантацией мышей по отдельности содержали в клетках из макролона 2 типа на опилках. После трансплантации мышей содержали по отдельности в вентилируемых клетках. Данные о состоянии здоровья этих мышей, полученные от поставщика, показали отсутствие патогенов в этих животных.

Перед трансплантацией у мышей их подвергали акклиматизации в течение 1 недели. После трансплантации мышей с приживленными трансплантатами (как оценивали при макроскопическом обследовании в отношении общего внешнего вида, повреждений, ран, уплотнения и покраснения) случайным образом разделяли по группам введения. Используемые критерии рандомизации представляли собой предотвращение:

- 1) объединения совпавших донорных биоптатов в группу;
- 2) распределения совпавших донорных биоптатов в группы с повышающимися дозами, насколько это возможно.

Шестьдесят одну подвергнувшуюся трансплантации мышь (всего из 72 подвергшихся трансплантации мышей) считали пригодными для включения в исследование и это привело к 9 группам мышей (от 6 до 7 мышей на группу). Затем активированные PBMC от пациентов ($0,5 \times 10^6$ /трансплантат) инъектировали в аутологичные трансплантаты (0 сутки). Как правило, фенотипы активированных PBMC (после культивирования в течение 48 ч и перед инъекцией) как регулярно определяли проточной цитометрией (не оценивали в этом исследовании) показывают клетки CD3+ (20-85% от общей популяции клеток), клетки CD4+

(20-60% от общей популяции CD3), клетки CD8+ (20-55% от общей популяции CD3), CD4+CD8+ (5-20% от общей популяции CD3), клетки CD25+ (30-65% от общей популяции CD3), клетки HLA-DR+ (5-20% от общей популяции CD3), объединенные клетки CD69+HLA-DR+ (10-55% от общей популяции CD3), клетки CD54+ (50-85% от общей популяции CD3) и клетки CD49d+ (10-60% от общей популяции CD3). Кроме того, большинство маркеров активации и миграции, упомянутых выше, активируются по сравнению с 0 сутками или после 1 суток активации SEB *in vitro*.

Мышам проводили введение с -1 суток до 21 суток внутрибрюшинным введением 200 мкл соединения или носителя. В контрольной группе перорально вводили CsA. Эффект введения антитела против IL23p19 оценивали в исследовании в течение 21 суток при еженедельном внутрибрюшинном дозировании 10 мг/кг. Мыши, которым вводили носитель (PBS), служили в качестве отрицательного контроля. Циклоспорин А (20 мг/кг, перорально) вводили один раз в сутки в течение 21 суток, и он служил в качестве положительного контроля. Массу тела измеряли раз в неделю, начиная за трое суток до начала лечения.

Параметры исхода:

толщина эпидермиса (мкм);

HLA-DR (эпидермис);

Ki-67 (эпидермис);

Цитокератин-16 (эпидермис).

Получение биоптатов кожи и трансплантация.

От всех доноров кожи получали информированное согласие. Все взрослые пациенты были диагностированы дерматологом как пациенты, страдающие псориазом. Пациенты не страдали обширным псориазом и их показатель PASI не превышал 6. Пациентам не проводили фототерапию или какую-либо системную терапию (например, метотрексатом, циклоспорином или любой направленной на TNF- α терапией). Пациентов принимали в качестве доноров, если они местно применяли кортикостероиды, когда необходимо, или основные кремы для профилактики высыхания кожи. Пол, возраст или анамнез течения/анамнез жизни заболевания не были частью критериев для включения или исключения.

От каждого пациента с псориазом получали три биоптата неповрежденной кожи (диаметром 5 мм) и приблизительно 30 мл крови. После забора биоптатов кожи и удаления подкожного жира биоптаты кожи хранили в стерильных пробирках, содержащих стерильные хирургические бинты, смоченные физиологическим раствором при температуре приблизительно +4°C. Перевозку кожи и крови в лабораторию проводили в течение 7 ч после сбора. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяли из крови центрифугированием в градиенте плотности и замораживали при -140°C.

Биоптаты кожи трансплантировали иммунодефицитным мышам BNX на уровне поверхностного слоя кожи (задняя область шеи) после хирургического удаления кожи мышей по всей толщине. Биоптатами кожи человека заменяли частично удаленную кожу мыши и покрывали хирургической лентой Orsite (Smith and Nephew, Hoofddorp, The Netherlands) с последующим регулярным нанесением хирургической ленты. Мышей проверяли один раз в сутки в отношении целостности бинтов. В случае потери или повреждения бинта сразу использовали новый бинт.

Через три недели после трансплантации биоптаты хорошо встраивались в ткань мыши; они сохраняли все человеческие свойства и не зарастали тканью мыши. Перед разделением случайным образом мышей в различные группы по введению биоптаты подвергали скринингу и регистрировали их общий внешний вид, повреждения или раны и отличия окраски кожи биоптатов, принадлежащих донору. После этого в исследование включали только интактные биоптаты и их случайным образом разделяли, как описано выше. Биоптаты не включали в случае повреждения/ран или в случае биоптатов, принадлежащих одному донору, значительно отличающихся по окраске кожи. Затем в эти встроенные и включенные в исследование трансплантаты инъецировали активированные аутологичным суперантигеном PBMC (см. ниже).

Донорные мононуклеарные клетки периферической крови.

PBMC от доноров культивировали в течение 48 ч в IMDM (Biowhitaker, серия No. 2MB0103), дополненной эмбриональной телячьей сывороткой (10%) и стимулированной 1 мкг/мл энтеротоксином B. Staphylococcus (SEB; Toxin Technology, Florida, USA; серия № 51497B) в присутствии 40 Е/мл рекомбинантного IL-2 человека (Preprotech Inc., поставляемый Tebu-bio, каталожный № 200-02). Клетки культивировали в 24-луночных культуральных планшетах с плоским дном (Costar). После культивирования в течение 48 ч клетки собирали и промывали два раза PBS, содержащим 0,5% бычий сывороточный альбумин, и один раз только PBS. PBMC ресуспендировали в PBS в количестве 5×10^6 жизнеспособных клеток на 1 мл и 100 мкл инъецировали внутрикожно в аутологичные трансплантаты кожи для инициации аномальной псориазической дифференцировки.

Замораживание тканей биоптатов и коллекции сыворотки.

Для получения человеческих тканей биоптатов мышей умерщвляли асфиксией посредством CO₂. Биоптаты вырезали с сохранением небольшой границы прикрепленной кожи мыши. Сразу после рассечения биоптаты погружали в Tissue-Tec и замораживали в жидком азоте для хранения в алюминиевых кон-

тейнерах с этикетками. Сразу после умерщвления кровь собирали в не вызывающие коагуляции пробирки посредством пункции сердца. Образцам крови позволяли сворачиваться при комнатной температуре в течение 45 мин. Перед центрифугированием (1400 об/мин в течение 10 мин при 4°C) образцы помещали в тающий лед на 1 ч. Сразу после центрифугирования супернатанты сыворотки собирали и хранили при -80°C.

Гистологическая оценка.

Проводили гистологическое окрашивание замороженных тканей. Изготавливали диагональные поперечные срезы (10 мкм), охватывающие все слои кожи (не показано: расположенные в верхней части рогового слоя и эпидермиса трансплантированного биоптата; ткани мышцы формируют основу для трансплантированной кожи человека).

Окрашивание гематоксилином для определения толщины эпидермиса.

Три среза, выбранных из центра биоптата, окрашивали гематоксилином-эозином и оценивали при 200-кратном увеличении. Измерение толщины проводили с использованием системы для обработки и анализа изображений LeicaQWin (Leica Imaging Systems Ltd., version 2.2a, Cambridge, England). Толщину уплотнения измеряли в качестве репрезентативного примера развития повреждений. Если имелись явные уплотнения (или области между уплотнениями), одно среднее значение приводится исходя из предположения, что эпидермис представляет собой одно длинное уплотнение. Из каждого среза результат минимум из 4 микроскопических полей включали в показатель средней толщины. Из этого среднюю толщину эпидермиса ("скорректированную") вычисляют коррекцией по микроскопическому увеличению.

Окрашивание HLA-DR.

Два среза на биоптат окрашивали антителом мыши против HLA-DR человека (антиген NCL-LN3 Nova Castra, партия 109207) и оценивали при микроскопическом увеличении 400×. Общее количество положительных клеток в эпидермисе в репрезентативных срезах определяли и представляли в качестве количества положительных по HLA-DR клеток на поле. Для каждого среза результат минимум из 4 микроскопических полей включали в показатель среднего значения. [Иммуногистохимическое окрашивание эпидермы и дермы очага повреждения пациентов с псориазом показывает повышенную экспрессию HLA-DR, обеспечивая дополнительно подтверждение гипотезы о том, что иммунологические механизмы играют важную роль в патогенезе псориаза, см. также Gotlieb et al., J. Exp. Med, 1986].

Окрашивание Ki-67 (пролиферация кератиноцитов).

Два среза окрашивали антителом мыши против Ki-67 человека (BD Biosciences 556003) и оценивали при микроскопическом увеличении 400×. Общее количество положительных клеток в эпидермисе в репрезентативных срезах определяли и представляли в качестве количества положительных по Ki-67 клеток на 1 мм². Для каждого среза результат минимум из 4 микроскопических полей включали в показатель среднего значения. [Ki-67 представляет собой специфичный к клеточному циклу белок, который может выявлять активно делящиеся клетки. В псориазных повреждениях кожи Ki-67 представляет собой высоко специфичный маркер гиперпролиферации кератиноцитов или эпидермиса, которая является ключевым признаком псориаза, см. также Wraight et al., J. Invest. Dermatol., 1997].

Окрашивание CK-16 (экспрессия цитокератина 16).

Один репрезентативный срез окрашивали антителом мыши против цитокератина-16 человека (Chemicon, каталожный № CBL273, exp date Feb 2007) и оценивали при микроскопическом увеличении 400×. Экспрессию цитокератина-16 в эпидермисе определяли в соответствии со способом измерения с оценкой распределения CK-16 по 3-бальной шкале, описанной de Jongh et al., J. Invest. Dermatol., 125:1163-1173, 2005. В соответствии с оценочной шкалой показатель 0 соответствует отсутствию CK-16, показатель 1 соответствует неоднородному распределению CK-16 и показатель 2 соответствует непрерывному распределению CK-16. Для каждого среза биоптата оценивали полную длину эпидермиса. Определяли и представляли совокупные показатели и встречаемость на группу. [Регуляция дифференцировки кератиноцитов особенно важна при псориазе и одним из важных маркеров гиперпролиферативной и дифференцирующейся псориазной кожи является цитокератин-16, см. также Bigliardi et al., J. Invest. Dermatol., 2000].

Статистические анализы.

Основные статистические анализы проводили следующим образом: значимость отличий между всеми группами по лечению тестировали с использованием вариационного анализа (ANOVA). После каждого значимого ANOVA следовали тесты LSD (наименьшего значимого отличия) с целью определения значимости отличий между группой введения и контрольной группой. Весь статистический анализ проводили с использованием статистического программного обеспечения SPSS 11.5 для Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Интерпретация значений p:

$p < 0,05$ указывает на статистически значимые отличия,

$0,05 < p < 0,10$ рассматривали как тенденцию,

$p > 0,10$ считали незначимым.

Мыши, которым вводили PBS, представлены как "Носитель". Мыши, которым вводили 20 мг/кг

циклоспорина А, представлены как "CsA (20 мг/кг)".

Трансплантация.

Для этого исследования от каждого из 24 пациентов с псориазом получали три биоптата неповрежденной крови и от 26 до 30 мл крови. Таким образом, всего трансплантировали 72 биоптата. Через три недели после трансплантации 11 трансплантатов считали непригодными для включения в исследование. Таким образом, в это исследование можно было включить всего 61 мышь (85%). Для разделения случайным образом и критериев включения см. также "2.2 схема исследования" и "2.5 препараты биоптатов кожи и трансплантация".

Вследствие фоновое окрашивания (даже после повторного окрашивания свежих новых образцов тканей) некоторые срезы, окрашенные по HLA-DR, нельзя было оценить. Окрашенные контроли показали отсутствие неравномерности (см. ниже) и, к сожалению, этому нет объяснения. Контроли, которые использовали, представляли собой контрольный срез ткани, который показал результаты, сходные с результатами предшествующих экспериментов, контрольный срез ткани поврежденной кожи, который показал соответствующую экспрессию HLA-DR, как в предшествующих исследованиях, и в заключение, на гистологические стекла был включен срез ткани с контрольным антителом изотипа IgG2b, который не показал ложноположительных результатов или высокого фоновое окрашивания.

Характеристики тестируемой модели.

Гистологическая оценка мышей, которым вводили носитель, через 21 сутки после инъекции PBMC, активированных посредством SEB, показала среднюю толщину эпидермиса $176,8 \pm 28,1$, $29,7 \pm 8,0$ положительных по Ki-67 клеток на 1 мм^2 в эпидермисе, $14,9 \pm 7,1$ положительных по HLA-DR клеток на 1 мм^2 в эпидермисе и суммарный показатель 6 для экспрессии СК-16 в эпидермисе.

Введение CsA приводило к значимому снижению толщины эпидермиса до $105,5 \pm 11,3$ мкм ($p=0,003$) по сравнению с мышами, которым вводили носитель. Эти результаты соответствуют 40% снижению по сравнению с носителем. Количество положительных по Ki-67 клеток значимо снизилось до $15,6 \pm 4,3$ на 1 мм^2 ; $p=0,027$.

Количество положительных по HLA-DR клеток снижалось до $9,6 \pm 4,6$ на 1 мм^2 , но этот эффект не достиг статистической значимости. Экспрессия СК-16 снизилась до суммарного показателя 3, но этот эффект не достиг значимости. Ни одно из введений не показало значимых изменений массы тела по сравнению с носителем.

Эффект лечения антителом.

Толщина эпидермиса.

Лечение антителом против IL23p19 показало значительное подавление толщины эпидермиса ($120,0 \pm 17,4$ мкм) при дозе 10 мг/кг ($p=0,020$).

Ki-67.

Внутрибрюшинное введение антитела против IL23p19 в дозировке 10 мг/кг привело к значимому подавлению пролиферации кератиноцитов ($p=0,010$).

HLA-DR.

Введение не было ассоциировано со значительным подавлением HLA-DR.

СК-16.

Хотя экспрессия СК-16 была отчетливо ассоциирована с ингибиторным эффектом после введения CsA и антитела против IL23p19, эффект введения не достиг статистической значимости.

Заключения.

В этом исследовании антитело против IL23p19, вводимое внутрибрюшинно один раз в неделю в дозировке 10 мг/кг, оценивали в отношении его эффекта на развитие псориаза в неповрежденной коже от пациентов с псориазом, трансплантированной иммунодефицитным мышам.

Лечение начинали за 1 сутки до инъекции аутологичных активированных Т-клеток и продолжали до 21 суток после инъекции PBMC. Введение PBS (носитель) служило в качестве отрицательного контроля. Циклоспорин А (20 мг/кг, перорально) служил в качестве положительного контроля. Оценивали массу тела, толщину эпидермиса, пролиферацию кератиноцитов (положительные по Ki-67 клетки), показатель цитокератина-16 и количество положительных по HLA-DR клеток.

Введение CsA значимо подавляло утолщение эпидермиса и пролиферацию кератиноцитов (положительные по Ki-67 клетки) на 40% ($p=0,007$) и 53% ($p=0,027$) соответственно по сравнению с контролем в виде носителя. Введение антитела против IL23p19 в количестве 10 мг/кг показало значимый эффект на подавление эпидермального утолщения на 32% и пролиферацию кератиноцитов (Ki-67) на 41% по сравнению с контролем в виде носителя.

Ни один из способов введения не показал значимого ингибирования экспрессии HLA-DR или СК-16. Отсутствие эффективности CsA или любого из соединений в отношении экспрессии HLA-DR может быть ассоциировано с недостаточной иммунологической активностью, как определяют, главным образом, по экспрессии HLA-DR во время умерщвления мышей, через 21 сутки после инъекции PBMC. По сравнению с ранее проводимыми исследованиями результаты показывают меньшую экспрессию HLA-DR без существенного объяснения. Кроме того, ни одно из соединений не показало эффекта на массу тела. Массу тела оценивали с учетом состояния животного. Снижение массы или ингибирование роста

является обычным побочным эффектом, главным образом, введения мышам CsA или иммунодепрессивных средств. В общем, лечение антителом против IL23p19 кажется перспективным подходом для лечения псориаза.

Таблица 11

Введение	Толщина эпидермиса (мкм) Среднее значение $\pm$ SEM	Ki-67 (I) Среднее значение $\pm$ SEM	HLA-DR (I) Среднее значение $\pm$ SEM	Суммарный показатель и встречаемость СК-16 (2)	Масса тела в конечный момент времени (% от исходной массы) $\pm$ SD
Носитель	176.8 $\pm$ 28.1	29.7 $\pm$ 8.0	14.9 $\pm$ 7.1	6 (4/7)	109.9 $\pm$ 0.7
CsA (20 мг/кг)	105.5 $\pm$ 11.3 ^{\$}	15.6 $\pm$ 4.3 ^{\$}	9.6 $\pm$ 4.6	3 (2/7)	105.9 $\pm$ 2.1
Антитело против IL23p19 (10 мг/кг)	120.0 $\pm$ 17.4 ^{&}	12.3 $\pm$ 3.7 ^{&}	7.9 $\pm$ 4.9	3 (2/6)	112.3 $\pm$ 1.0

1. Количество положительных клеток на 1 мм² эпидермиса.

2. Гистологическая система оценки в соответствии с Jongh et al.; J. Invest. Dermatol., 125:1163-1173, 2005.

Толщина эпидермиса:

ANOVA P=0,010

последующие тесты LSD:

\$ p= 0,003 по сравнению с носителем

* p= 0,001 по сравнению с носителем

** p= 0,025 по сравнению с носителем

p< 0,001 по сравнению с носителем

p= 0,063 по сравнению с носителем

& p=0,020 по сравнению с носителем

Ki-67:

ANOVA P=0,009

последующие тесты LSD:

\$ p= 0,027 по сравнению с носителем

* p= 0,008 по сравнению с носителем

** p= 0,048 по сравнению с носителем

p= 0,007 по сравнению с носителем

p= 0,031 по сравнению с носителем

& p=0,010 по сравнению с носителем

HLA-DR:

ANOVA P=0,768

СК-16:

ANOVA P=0,573

BODY WEIGHT:

ANOVA P=0,691

Будет понятно, что это изобретение можно применять на практике иным образом, чем конкретно описано в предшествующем описании и примерах. Возможно множество модификаций и вариантов по настоящему изобретению с учетом представленных выше указаний, и, таким образом, они находятся в объеме прилагаемой формулы изобретения.

Таблица 1

Специфичность связывания Fab-кандидатов

MOR0#	Специфичный ELISA: антигены в растворе и иммобилизованным Fab					Biacore (захват Fab)	
	IL-23 Cnto	IL-23 R&D	IL-12 Cnto	IL-12 R&D	P40 R&D	IL-23 Cnto	IL-12 Cnto
4083	+	н/о	-	н/о	н/о	16	нет связывания
4086	+	н/о	-	н/о	н/о	36	нет связывания; n:3
4185	+	н/о	-	н/о	н/о	79	нет связывания
4190	+	н/о	-	н/о	н/о	11	нет связывания
4205	+	+	-	-	-	140	небольшое связывание*
4217	+	+	-	-	-	41	небольшое связывание*
4235	+	+	-	-	-	65	небольшое связывание*
4491	+	+	-	-	-	190	нет связывания
4647	+	+	-	-	-	12	нет связывания
4649	+	+	-	-	-	7	нет связывания
4651	+	+	-	-	-	160	нет связывания
4655	+	+	-	-	+	66	нет связывания
4658	+	+	-	-	-	11	нет связывания
Fab12A	+	+	+	+	+	1.1	0.6

Таблица 2

IC50 Fab-кандидатов в анализе hrIL-23/hIL-23R

MOR0#	IC50 [нМ]
4083	4.6 +/- 3.9
4086	Отсутствие полного ингибирования
4185	280
4190	4.8 +/- 2
4205	38
4217	16
4235	190
4491	10 ~ 50% ингибирование
4647	2.1
4649	0.2 +/- 0.2
4651	36
4655	286
4658	0.7
IL-23R-Fc	1.8 +/- 1.8

Таблица 3

Охарактеризация исходных антител в форме mAb

mAb	Связывание IL-23	Биохимический анализ связывания рецептора			Анализ pSTAT3	Биологическая активность IL-12 в NK92MI	Анализ индуцируемой IL-23 продукции IL-17		
MOR#	Специфичность к субединице hrIL-23	IL-12/IL-12Rb1	IL-23/IL-12Rb1	IL-23/IL-23R	Результаты при указанной концентрации	IFNγ в клетках NK92MI	Нейтрализация hrIL-17	Нейтрализация нативного IL-23 человека	Нейтрализация нативного IL-23 супо
4083 (κ)	p19	-	-	+	+/- at 10 + at 20	-	+	+	+
4190 (κ)	p19	-	-	+	+ at 10	-	+	+	+
4649 (λ)	p19	-	+	+	+/- at 1 + at 10	-	+	+	+
4658 (λ)	p19	-	-	+/-	+/- at 10	-	+/-	+	+
4205	p19	-	-	-	+ at 10	N/d	-	N/d	N/d
4217	p19	-	-	-	- at 10	N/d	-	N/d	N/d
4185	p19	-	-	-	- at 7	N/d	-	N/d	N/d
4235	p19	-	-	-	- at 10	N/d	-	N/d	N/d
4090	p19	-	-	-	N/d	N/d	-	N/d	N/d
4647	p19	-	+	+/-	- at 10	-	-	N/d	N/d
4491	p19	-	-	+/-	- at 10	-	-	N/d	N/d
4651	p19	-	-	+/-	- at 10	-	-	N/d	N/d
4095	p19*	-	-	-	- at 3	-	-	N/d	N/d
4086	p19*	-	-	-	- at 5	N/d	***	N/d	N/d
4855	p19*	-	-	-	- at 10	-	***	N/d	N/d
4193	IL-12/IL-23p40	-	-	-	- at 8	+	+	N/d	N/d
4201	IL-12/IL-23p40	-	-	-	N/d	+	+	N/d	N/d
4704	IL-12/IL-23p40	***	***	***	+ at 10	+	+	N/d	N/d
Символ	Описание								
-	Отсутствие ингибирования								
-/+	Небольшое ингибирование								
+/-	Слабое неполное ингибирование								
+	Ингибирование								
*	Не связывался со связанным с His-tag hrIL-23 (от R&D Systems)								
**	Лучше ингибирует R&D IL-12, чем Cnto IL-12								
***	Вызывает гибель клеток в высокой концентрации								
N/d	Не проводили								

Таблица 4А
Последовательности CDR Hc V-области антител-кандидатов

Клон #	VH	H-CDR1 (SEQ ID NO:)	H-CDR2 (SEQ ID NO:)	H-CDR3 (SEQ ID NO:)	Примечания
4083	1A	NYAIS (1)	GIIPMFGYANYAQKFG (7)	DIYAGMDV (40)	Основной вариант
5028			GIIPMFGYTHYAKKFG (8)		Созревание аффинности
4190	1A	SNYIS (2)	GIIPIFGHANYAQKFG (9)	SKKGMGGWYPLMM FDL (41)	Основной вариант
5033			GIIPIFGHANYAQKFG (10)		Созревание аффинности
5034			GIIPMFGYANYAQKFG (11)		Созревание аффинности
5036			GIIPMFGYANYAQKFG (12)		Созревание аффинности
5037			GIIPMFGYANYAQKFG (13)		Созревание аффинности
5038			GIIPMFGYANYAQKFG (14)		Созревание аффинности
5040			GIIPMFGYANYAQKFG (15)		Созревание аффинности
4190x			Z ₁ Z ₂ Z ₃ Z ₄ Z ₅ Z ₆ Z ₇ Z ₈ Z ₉ Z ₁₀ YA QKFG (16)		Предсказанный
4205	5	NYWIS (3)	WIRPGDSITRYSFEG (17)	HYGMDY (42)	Основной вариант
4217	3	1.1.1.1.1 sywit (4)	VSYISSSGSSTYYADSVK G (18)	GTWFSFGNYFAN (43)	Основной вариант
4649	5	NYWIG (5)	IIDPSNSYTNYSFSG (19)	WYKPFVDV (44)	Основной вариант
4649g			IIDPSNSYTNYSFSG (20)		Δ участок гликозилирования
4649 ^a			IIDPSNSYTNYSFSG (21)		Плюс замены E1
4649d			IIDPSNSYTNYSFSG (22)		Δ участок гликозилирования
5041			IIDPSNSYTNYSFSG (23)		Созревание аффинности
5042			IIDPSNSYTNYSFSG (24)		Созревание аффинности
5043			IIDPSNSYTNYSFSG (25)		Созревание аффинности
5044			IIDPSNSYTNYSFSG (26)		Созревание аффинности
5045			IIDPSNSYTNYSFSG (27)		Созревание аффинности
5046			IIDPSNSYTNYSFSG (28)		Созревание аффинности
4649x			IIXPX ₁ X ₂ SX ₃ TX ₄ YSPF QG** (29)		Предсказанный
4658	3	SFGMS (6)	NISSSGSS— TYADSVKG (30)	YWGTPYLMQFDN (45)	Основной вариант
5039			NIHKYLGATYAASVK G (31)		Созревание аффинности
5047			NIHKYLGATYAASVK G (32)		Созревание аффинности
5048			NIHKYLGATYAASVK G (33)		Созревание аффинности
5049			NIHKYLGATYAASVK G (34)		Созревание аффинности
5050			NIHKYLGATYAASVK G (35)		Созревание аффинности
5051			NIHKYLGATYAASVK G (36)		Созревание аффинности
5052			NIHKYLGATYAASVK G (37)		Созревание аффинности
5053			NIHKYLGATYAASVK G (38)		Созревание аффинности
5054			NIHKYLGATYAASVK G (39)		Созревание аффинности
5055			NIHKYLGATYAASVK G (40)		Созревание аффинности
5056			NIHKYLGATYAASVK G (41)		Созревание аффинности

** X₁ представляет собой D или S; X₂ представляет собой S, V, D или T; X₃ представляет собой N, S или G; X₄ представляет собой Y, W, T, H, V, S или A;

!! Z₁ представляет собой G, I или L; Z₂ представляет собой I или S; Z₃ представляет собой I, P, N или D; Z₄ представляет собой P, G или A; Z₅ представляет собой I, M, P, T, H, N или V; Z₆ представляет собой F, I, G или L; Z₇ G или I; Z₈ представляет собой H, Y, N или G; Z₉ представляет собой A или T; Z₁₀ представляет собой N, W или Y;

++ a₁ представляет собой S или A; a₂ представляет собой T или G; a₃ представляет собой P или L; a₄ представляет собой S или N; a₅ представляет собой S, M или L; a₆ представляет собой I или V;

b₁ представляет собой T, F, D или S; b₂ представляет собой S, I, A, T, R или L; b₃ представляет собой N, T, L, S или G; b₄ представляет собой T, Y, S или I;

b₅ представляет собой P или L; b₁ представляет собой F или P.

Все антитела, экспрессированные как Fab, имеют Q в 3 остатке в Vh, а при экспрессии в качестве mAb большинство из них имеют E в 3 остатке.

Таблица 4В

Последовательности CDR Lc V-области антител-кандидатов

Клон #	VL	L-CDR1 (SEQ ID NO:)	L-CDR2 (SEQ ID NO:)	L-CDR3 (SEQ ID NO:)	Примечания
4083	κ3	RASQSVLGNYLA (46)	GASSRAT (52)	HQYGSISTT (58)	Основной вариант
5267				QQYSHLLIT (59)	Созревание аффинности
5268				QQYSHISLT (60)	Созревание аффинности
5269				QQFAHILLT (61)	Созревание аффинности
4190	κ3	RASQSVSSNYLA (47)	YASRRAT (53)	QQTSNIPFT (62)	Основной вариант
4190 ^{EV}				QQTSNIPFT	Плюс замены E1 и V86
5029				QQFITYLPT (63)	Созревание аффинности
5030				QQDALSPFT (64)	Созревание аффинности
5031				QQDRGTPFT (65)	Созревание аффинности
5032				QQSLNIPFT (66)	Созревание аффинности
5057				QQDTSSPFT (67)	Созревание аффинности
4190x				QQb ₁ b ₂ b ₃ b ₄ b ₅ b ₆ FT## (68)	Предсказанный
4205	λ1	SGSSSNIGSYV N (48)	GNTHRPS (54)	QTYASLGPGEV (69)	Основной вариант
4217	κ1	RASQSIFYNLA (49)	GASNRAT (55)	QQYSSEFVT (70)	Основной вариант
4649	λ1	TGSSSNIGSGYD VH (50)	GNSKRPS (56)	SSWT--PSSVV (71)	Основной вариант
5058				SSWTDTFNMIV (72)	Созревание аффинности
5059				ASWTDGLSLVV (73)	Созревание аффинности
5059 ^{Q8}				ASWTDGLSLVV	Плюс замены Q1, S2
4649x				a ₁ SWTDa ₂ a ₃ a ₄ a ₅ a ₆ V+ (74)	Предсказанный
4658	λ2	TGTSSDVGGYNS VS (51)	SVSSRPS (57)	SSYDTNKPLVV (75)	Основной вариант
5060				GSYDVYGRFYV (76)	Созревание аффинности
5061				SSYYFYLRIV (77)	Созревание аффинности
5062				QTYFYSYSGPV (78)	Созревание аффинности
5063				GSWDPIFSYEV (79)	Созревание аффинности

Таблица 4С

Продуцированные, очищенные и оцененные антитела

Название Ab	VH	VL	Fab* [#]	MAb*	Примечания
4083	4083	4083	x	x	
5028	5028	4083	x	x	
5267**	4083	5267	x	(in progress)	
5268**	4083	5268	x	(in progress)	
5269**	4083	5269	x	(in progress)	
4190	4190	4190	x	x	
5033	5033	4190		x	
5034	5034	4190	x	x	
5036	5036	4190	x	x	
5037	5037	4190		x	
5038	5038	4190	x	x	
5040	5040	4190		x	
5040 ^{Q/REV}	5040	4190 ^{EV}		x	Обратная замена Vh-Q3 в mAb
5029**	4190	5029		x	
5030**	4190	5030		x	
5031**	4190	5031		x	
5032**	4190	5032		x	
5057**	4190	5057		x	
4205	4205	4205	x	x	
4217	4217	4217	x	x	
4649	4649	4649	x	x	
5041	5041	4649	x	x	
5042	5042	4649	x	x	
42-58	5042	5058		x	Пара 5058 VL с VH, лишенном участка гликозилирования CDR2
42-59	5042	5059		x	Пара 5059 VL с VH, лишенном участка гликозилирования CDR2
5043	5043	4649	x	x	
5044	5044	4649	x	x	
5045	5045	4649	x	x	
45-58	5045	5058		x	Пара 5058 VL с VH, лишенном участка гликозилирования CDR2
45-59	5045	5059		x	Пара 5059 VL с VH, лишенном участка гликозилирования CDR2
5046	5046	4649	x	x	
5058	4649	5058	x	x	
5059	4649	5058	x	x	
3758	4649g	5058		x	
3759	4649g	5059		x	
3759 ^{EQ/QS}	4649 ^E	5059 ^{QS}		x	Обратная замена Vh-Q3 в mAb
3658	4649d	5058		x	
3659	4649d	5059		x	
4658	4658	4658	x	x	
5039	5039	4658	x	x	
5047	5047	4658	x	x	
5048	5048	4658	x	x	
5049	5049	4658	x	x	
5050	5050	4658	x	x	
5051	5051	4658		x	
5052	5052	4658	x	x	
5053	5053	4658	x	x	
5054	5054	4658		x	
5055	5055	4658	x	x	
5056	5056	4658	x	x	
5060	4658	5060	x	x	
5061	4658	5061	x	x	
5062	4658	5062	x	x	
5063	4658	5063	x	x	

* За исключением указанного в столбце "Примечания", положение 3 в тяжелой цепи представляло собой Q в Fab и E в mAb.

** Легкие цепи каппа после созревания аффинности 4083 и 4190 содержат замену T на V относительно исходных последовательностей в FW3 (FAVYYC). V представляет собой остаток эмбрионального типа в этом положении.

[#] Несколько Fab, приведенных в качестве Fab "после созревания аффинности", показали небольшую агрегацию в процессе очистки и, таким образом, их не оценивали. Ранее их оценивали в качестве вариантов в виде неочищенных образцов.

Таблица 5

Охарактеризация Fab после созревания аффинности: специфичность, нейтрализация рецептора и аффинность

MOR0#	Библиотека	K _D [nM] SET (n:1)	IL-23/ IL-23R IC ₅₀ [nM] (n:1-4)	IL-23/ IL-12Rβ1	IL-12 (R&D)/ IL-12Rβ1	Специфичные ELISA	FACS (TALL- 104)
4083	-	1600	7.1 ± 8.3	O.K.	O.K.	O.K.	-
5028	H-CDR2	133	0.43 ± 0.58	O.K.	O.K.	O.K.	-
5267	L-CDR3	2000	0.14	O.K.	O.K.	O.K.	n/o
5268		660	0.15	O.K.	O.K.	O.K.	n/o
5269		960	0.2	O.K.	O.K.	O.K.	n/o
4190	-	4400	1.3 ± 1.5	O.K.	O.K.	O.K.	-
5034	H-CDR2	126	0.4 ± 0.15	O.K.	O.K.	O.K.	-
5036		32	0.32 ± 0.02	O.K.	O.K.	O.K.	-
5038		38	0.17 ± 0.05	O.K.	O.K.	O.K.	-
4649	-	1100	1.2	O.K.	O.K.	O.K.	-
5041	H-CDR2	41	0.07 ± 0.04	O.K.	O.K.	O.K.	-
5042		4	0.06 ± 0.03	O.K.	O.K.	O.K.	-
5043		18	0.05 ± 0.03	O.K.	O.K.	O.K.	-
5044		43	0.05 ± 0.04	O.K.	O.K.	O.K.	-
5045		9	0.05 ± 0.02	O.K.	O.K.	O.K.	-
5046		23	0.08 ± 0.01	O.K.	O.K.	O.K.	-
5058	L-CDR3	33	0.11 ± 0.08	O.K.	O.K.	O.K.	-
5059		93	0.69 ± 0.72	O.K.	O.K.	O.K.	-

Таблица 6

Охарактеризация Fab после созревания аффинности: специфичность, нейтрализация рецептора и аффинность

MOR0#	Библиотека	K _D [nM] SET (n:1)	IL-23/ IL-23R IC ₅₀ [nM] (n:1-4)	IL-23/ IL-12Rβ1	IL-12 (R&D)/ IL-12Rβ1	Специфичные ELISA	FACS (TALL- 104)
4658	-	4300	14	O.K.	O.K.	O.K.	-
5039	H-CDR2	27	0.1 ± 0.09	O.K.	O.K.	O.K.	-
5047		36	0.13 ± 0.1	O.K.	O.K.	O.K.	-
5048		20	0.1 ± 0.1	O.K.	O.K.	O.K.	-
5049		7	0.39 ± 0.62	O.K.	O.K.	O.K.	-
5050		23	0.89 ± 1.15	O.K.	O.K.	O.K.	-
5052		10	0.58 ± 0.74	O.K.	O.K.	O.K.	-
5053		27	0.98 ± 1.3	O.K.	O.K.	O.K.	-
5055		29	0.79 ± 1.0	O.K.	O.K.	O.K.	-
5056		65	0.52 ± 0.68	O.K.	O.K.	O.K.	-
5060		142	1.0 ± 1.14	O.K.	O.K.	O.K.	-
5061	L-CDR3	58	1.25 ± 1.49	O.K.	O.K.	O.K.	-
5062		98	1.34 ± 1.5	O.K.	O.K.	O.K.	-
5063		69	0.32 ± 0.25	O.K.	O.K.	O.K.	-

Таблица 7

Охарактеризация антител после созревания аффинности в формате mAb:
ингибирование продукции IL-17. Ингибирование связывания hrIL-23 с
иммобилизованным слитым белком IL-23R-FC. Значения IC50 из кривых титрования

mAb	IC50, мкг/мл
5042	0.00127
5045	0.001396
5040	0.002641
5058	0.002847
5041	0.003007
5054	0.003227
5053	0.00493
5059	0.01062
5044	0.01414
5043	0.01439
5049	0.01616
5048	0.01624
5052	0.0178
5047	0.02342
5050	0.02766
5038	0.02815
5046	0.04281
5029	0.04907
mAb23A	0.05415
5030	0.06458
5051	0.0663
5055	0.09155
5056	0.09198
5028	0.1039
5057	0.1103
5039	0.1606
5036	0.1702
5032	0.1716
5034	0.1854
5063	0.1981
5062	0.1989
5031	0.2149
4190	0.218
4649	0.2758
5033	0.2834
5061	0.3087
5037	0.3364
4083	1.395
4658	1.956

mAb (см. табл. 4С) приведены в порядке снижения эффективности. Антитела после созревания сгруппированы в соответствии их соответствующими исходными антителами: розовый цвет (5028 от 4083); (5040, 5038, 5029, 5030, 5057, 5036, 5032, 5034, 5033 и 5037 с 4190); (5042, 5045, 5058, 5041, 5059, 5044, 5043, 5046 и 4083 с 4649); (5054, 5053, 5049, 5048, 5052, 5047, 5050, 5051, 5055, 5056, 5039, 5063, 5062 и 5061 с 4658). Mab 23A представляет собой контрольное mAb мыши против IL-23 человека.

Таблица 8
Последовательности исходных mAb IL-23p19 и их производные после
созревания аффинности и сконструированные производные
Семейство MOR04083

(SEQ ID NOS: 80 & 81)
1
117
4083 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIIPMGYANYAQKFGGRVITITADESTSTA
YMESSLRSRSEDVAVYYCARDIYAGMDVWGQGLTVTVSS
5028 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPvFGtthYAQKFGGRVITITADESTSTA
YMESSLRSRSEDVAVYYCARDIYAGMDVWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NOS: 82-85)
1
108
4083 Vk (1)
DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCHQYGSISTTFGQGTKVEIK
5268 Vk (1)
DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCqYshISLTTFGQGTKVEIK
5267 Vk (1)
DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCqYshIIITFGQGTKVEIK
5269 Vk (1)
DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVLGNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCqQfahIIITFGQGTKVEIK

Семейство MOR04190

(SEQ ID NOS: 86-92)
1
127
4190 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSNNYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGHANYAQKFGGRVITITADESTSTA
YMESSLRSRSEDVAVYYCARSKKMGYGGWTYPLMMFDLWGQGLTVTVSS
5033 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSNNYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPpIGnAwYAQKFGGRVITITADESTSTA
YMESSLRSRSEDVAVYYCARSKKMGYGGWTYPLMMFDLWGQGLTVTVSS
5040 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSNNYISWVRQAPGQGLEWMGGIISpgtgInAYAQKFGGRVITITADESTSTA
YMESSLRSRSEDVAVYYCARSKKMGYGGWTYPLMMFDLWGQGLTVTVSS
5038 Vh (1) QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSNNYISWVRQAPGQGLEWMG-
InahlggtwYAQKFGGRVITITADESTSTAYMESSLRSRSEDVAVYYCARSKKMGYGGWTYPLMMFDLWGQGLTVTVSS
5034 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSNNYISWVRQAPGQGLEWMGIdPnFGgAYAQKFGGRVITITADESTSTA
YMESSLRSRSEDVAVYYCARSKKMGYGGWTYPLMMFDLWGQGLTVTVSS
5036 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSNNYISWVRQAPGQGLEWMGIdPvFGgAYAQKFGGRVITITADESTSTA
YMESSLRSRSEDVAVYYCARSKKMGYGGWTYPLMMFDLWGQGLTVTVSS
5037 Vh (1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGGTFSNNYISWVRQAPGQGLEWMGIdPnFGgAYAQKFGGRVITITADESTSTA
YMESSLRSRSEDVAVYYCARSKKMGYGGWTYPLMMFDLWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NOS: 93-98)
1
108
4190 Vk (1)
DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQQTSTNTPFTFGQGTKVEIK
4190⁹³Vk (1)
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQQTSTNTPFTFGQGTKVEIK
5029 Vk (1)
DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQQTfityltpTFGQGTKVEIK
5030 Vk (1)
DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQQdalsPFTFGQGTKVEIK
5031 Vk (1)
DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQQdrgtPFTFGQGTKVEIK
5032 Vk (1)
DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYYASRRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSL
EPEDFAVYYCQQsINIPFTFGQGTKVEIK

MOR04205

(SEQ ID NO: 99)

1

116

4205 Vh (1)QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWISWVRQAPGKGLEWMGWIRPGDSDFRYSPSPFQGVTI SADKSISTA
YLQWSSLKASDTAMYYCARHYGMDYWGQGLTVTVSS

(SEQ ID NO: 100)

1

110

4205 V1 (1)DIVLTQPPSVSGAPGQRTVISCSSSSNIGSYVNWYQQLPGTAPKLLIYGNTHRPSGVPRFSGSKSGTSASLAITGL
QSEDEADYYCQTYASLGFGEVFGGGTKLIVL

MOR04217

(SEQ ID NO: 101)

1

121

4217 Vh (1)QVQLVPSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYITWVRQAPGKGLEWVSYISSSGSSYYADSVKGRFTISRDNKNTL
YLQWNSLRADDTAVYICARGTFWISFGNYFANWGQGLTVTVSS

(SEQ ID NO: 102)

1

107

4217 Vx (1)DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIFFYNLAWYQKPGQAPRLLIYGASNRAITGVPARFSGSGSGTDFTLTITSSLE
FEDPATYYCQQYSSEFVTFGGGTVKVEIK

Семейство MOR04649

(SEQ ID NOS: 103-112)

1

117

4649 Vh (1)QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYITNYSPPFQGVTI SADKSISTA
YLQWSSLKASDTAMYYCARWYKPPFDVWGQGLTVTVSS

4649d Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYITdYSPSPFQGVTI SADKSISTA
YLQWSSLKASDTAMYYCARWYKPPFDVWGQGLTVTVSS

4649r Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYITrYSPSPFQGVTI SADKSISTA
YLQWSSLKASDTAMYYCARWYKPPFDVWGQGLTVTVSS4649r² Vh (1)eVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYITrYSPSPFQGVTI SADKSISTA
YLQWSSLKASDTAMYYCARWYKPPFDVWGQGLTVTVSS

5046 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPvSwtKYSPSPFQGVTI SADKSISTA
YLQWSSLKASDTAMYYCARWYKPPFDVWGQGLTVTVSS

5044 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIsPSgStTwYSPSPFQGVTI SADKSISTA
YLQWSSLKASDTAMYYCARWYKPPFDVWGQGLTVTVSS

5043 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIsPdGShTwYSPSPFQGVTI SADKSISTA
YLQWSSLKASDTAMYYCARWYKPPFDVWGQGLTVTVSS

5041 Vh (1)

QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIsPtGStTwYSPSPFQGVTI SADKSISTA
YLQWSSLKASDTAMYYCARWYKPPFDVWGQGLTVTVSS

5042 Vh (1)
 QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWVGIIePtgSsTwYSPSPGQVITISADKSISta
 YLQWSSLKASDTAMYYICARWYKFPFDVWGQGLTVTVSS
 5043 Vh (1)
 QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWVGIIePtgSaTwYSPSPGQVITISADKSISta
 YLQWSSLKASDTAMYYICARWYKFPFDVWGQGLTVTVSS

* Consensus N-linked glycosylation site in 4649 Vh
 (SEQ ID NOS: 113-116)
 1

111
4649 VL (1)
 DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG
 LQSEDEADYYCSWT--PSSVVFGGGTKLTVL
 5058 VL (1)
 DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG
 LQSEDEADYYCSWTDtPnm1VFGGGTKLTVL
 5059 VL (1)
 DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG
 LQSEDEADYYCaSWtdqLS1VVFGGGTKLTVL
 5059^{9a}VL (1)
 qeVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG
 LQSEDEADYYCaSWtdqLS1VVFGGGTKLTVL

Семейство MOR04658

(SEQ ID NOS: 117-127)
 1

123
 4658 Vh (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNISSS--
 GSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIWGTPLYMQFDNMGQGLTVTVSS
 5048 Vh (1)
 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkfmGytTYAagVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIWGTPLYMQFDNMGQGLTVTVSS
 5050 Vh (1)
 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIEhkytGytTYAapVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIWGTPLYMQFDNMGQGLTVTVSS
 5053 Vh (1)
 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkytsytTYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIWGTPLYMQFDNMGQGLTVTVSS
 5039 Vh (1)
 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhkylnyaTYAaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIWGTPLYMQFDNMGQGLTVTVSS
 5055 Vh (1)
 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhky1GyaTvYaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIWGTPLYMQFDNMGQGLTVTVSS
 5056 Vh (1)
 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIEhky1ayaTYAagVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIWGTPLYMQFDNMGQGLTVTVSS
 5052 Vh (1)
 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIEhky1sytfYaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIWGTPLYMQFDNMGQGLTVTVSS
 5049 Vh (1)
 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSgIEhky1syTThYaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIWGTPLYMQFDNMGQGLTVTVSS
 5051 Vh (1)
 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSqIEhky1syTlYaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIWGTPLYMQFDNMGQGLTVTVSS
 5054 Vh (1)
 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSgIEhky1syat1YaSVKGRFTISRDN SKN
 TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIWGTPLYMQFDNMGQGLTVTVSS

(SEQ ID NO: 147)

5047 Vh (1)
 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSNIEhky1GyaTsYaSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL
 RAEDTAVYYCARIWGTPLYMQFDNMGQGLTVTVSS

(SEQ ID NOS: 128-132)
 1

111
4658 VL (1)
 DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIIYSVSSRPSGVSNRPSGSKSGNTASLTISG
 LQAEDADYYCSSYDTNRFLVVFGGGTKLTVL
 5061 VL (1)
 DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIIYSVSSRPSGVSNRPSGSKSGNTASLTISG
 LQAEDADYYCSSYfy1qzdVFGGGTKLTVL
 5062 VL (1)
 DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIIYSVSSRPSGVSNRPSGSKSGNTASLTISG
 LQAEDADYYCqtYyfsysgpfVFGGGTKLTVL
 5060 VL (1)
 DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIIYSVSSRPSGVSNRPSGSKSGNTASLTISG
 LQAEDADYYCgSYDvygrfyVFGGGTKLTVL
 5063 VL (1)
 DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIIYSVSSRPSGVSNRPSGSKSGNTASLTISG
 LQAEDADYYCgSwDpi1fsyeVFGGGTKLTVL

Таблица 9

Нуклеотидные последовательности

IL-23 p19 5040^{Q/EV}

VH-GCE (SEQ ID NO:133): (Аминокислотная последовательность VH представляет собой 5040Vh)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S .
 1 CAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGTCCTC
 GTCCACGTCG ACCACGTCAG ACCCCGACTC CACTTCTTCG GACCCAGGAG

CDR1
 ~~~~~  
 . V K V S C K A S G G T F S S N Y I .  
 51 GGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGAGG CACCTTCAGC AGCAACTACA  
 CCACTTCCAG AGGACGTTCG GAAGACCTCC GTGGAAGTCG TCGTTGATGT

~~~~~  
 . S W V R Q A P G Q G L E W M G I
 101 TCAGCTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATGGGGATC
 AGTCGACCCA CGCTGTCCGG GGACCTGTTC CCGAACTCAC CTACCCCTAG

CDR2
 ~~~~~  
 S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R .  
 151 AGCCCTGGCA CCGGTATCAA CGCATACTAC GCACAGAAGT TCCAGGGCAG  
 TCGGGACCGT GGCCATAGTT GCGTATGATG CGTGTCTTCA AGGTCCCGTC

. V T I T A D E S T S T A Y M E L S .  
 201 AGTCACGATT ACCGCGGACG AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA  
 TCAGTGCTAA TGGCGCTGCG TTAGGTGCTC GTGTCGGATG TACCTCGACT

CDR3  
 ~~~~~  
 . S L R S E D T A V Y Y C A R S K
 251 GCAGCCTGAG ATCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAAGCAAG
 CGTCGGACTC TAGACTCCTG TGCCGGCACA TAATGACACG CTCTTCGTTC

CDR3
 ~~~~~  
 K G M Y G G W T Y P L M M F D L W .  
 301 AAGGGCATGT ACGGCGGCTG GACCTACCCC CTGATGATGT TCGACCTGTG  
 TTCCCGTACA TGCCGCCGAC CTGGATGGGG GACTACTACA AGTGGACAC

. G Q G T L V T V S S  
 351 GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG C  
 CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACCTCGTC G

IL-23 p19 5040<sup>Q/EV</sup>

VH-HCO (SEQ ID NO:134): (Аминокислотная последовательность VH представляет собой 5040Vh)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S .  
 1 CAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTGAAGAAGC CCGGCAGCAG  
 GTCCACGTCG ACCACGTCTC GCGCGGCTC CACTTCTTCG GGCCTCGTC

CDR1  
 ~~~~~  
 . V K V S C K A S G G T F S S N Y I .
 51 CGTGAAGGTS AGTGCAGG AGCAGCGCGS CACCTTCAGC AGCAACTACA
 GCACCTCCAC TCGACGTTCG GGTGCGCGCC GTGGAAGTCG TCGTTGATGT

~~~~~  
 . S W V R Q A P G Q G L E W M G I  
 101 TCAGCTGGGT GCGCCAGGCC CCCGGCCAGG GCCTGGAGTG GATGGGCATC  
 AGTCGACCCA CGCGGTCCGG GGGCCGTCC CCGACCTCAC CTACCCGTAG

CDR2  
 ~~~~~  
 S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R .
 151 AGCCCCGGCA CCGGCATCAA CGCCTACTAC GCCCAGAAGT TCCAGGGCCG
 TCGGGGCCGT GGCCGTAGTT GCGGATGATG CGGGTCTTCA AGGTCCCGGC

. V T I T A D E S T S T A Y M E L S .
 201 CGTGACCATC ACCGCCGACG AGAGCACCAG CACCGCCTAC ATGGAGCTGA
 GCACTGGTAG TGGCGGCTGC TCTCGTGCTC GTGGCGGATG TACCTCGACT

~~~~~  
 . S L R S E D T A V Y Y C A R S K  
 251 GCAGCCTGCG CAGCGAGGAC ACCGCCGTGT ACTACTGCGC CCGCAGCAAG  
 CGTCGGACGC GTCGCTCCTG TGGCGGCACA TGATGACGCG GCGTCGTTC

CDR3  
 ~~~~~  
 K G M Y G G W T Y P L M M F D L W .
 301 AAGGGCATGT ACGGCGGCTG GACCTACCCC CTGATGATGT TCGACCTGTG
 TTCCCGTACA TGCCGCCGAC CTGGATGGGG GACTACTACA AGTGGACAC

. G Q G T L V T V S S
 351 GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG C
 CCCGGTCCCG TGGGACCACT GGCACCTCGTC G

IL-23 p19 5040^{Q/EV}

VH-MOR (SEQ ID NO:135): (Аминокислотная последовательность VH представляет собой 5040Vh)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S .
 1 CAGGTGCAAT TGGTTCAGTC TGGCGCGGAA GTGAAAAAAC CGGGCAGCAG
 GTCCACGTTA ACCAAGTCAG ACCGCGCCTT CACTTTTTTG GCCCGTCGTG

CDR1
 ~~~~~  
 . V K V S C K A S G G T F S S N Y I .  
 51 CGTGAAGTG AGCTGCAAG CCTCCGAGG CACTTTTCT TCTAATTATA  
 GCACATTCAC TCGACGTTT GAGGCGCTCC GTGAAAAAGA AGATTAAATAT

-----  
 . S W V R Q A P G Q G L E W M G I  
 101 TTTCTGGGT GCGCCAAGCC CCTGGCAGG GTCTCGAGTG GATGGGCATT  
 AAAGAACCCA CGCGGTTCGG GGACCGTCC CAGAGCTCAC CTACCGGTAA

CDR2  
 ~~~~~  
 S P G T G I N A Y Y A Q K F Q G R .
 151 TCTCTGTA CTGGTATTAA TGCTTATTAT GCTCAGAAGT TTCAGGGTCG
 AGAGGACCAT GACCATAAT ACGAATAATA CGAGTCTTCA AAGTCCACG

. V T I T A D E S T S T A Y M E L S .
 201 GGTGACCATT ACCGCGGATG AAAGCACCAG CACCGCGTAT ATGGAACCTA
 CCACTGGTAA TGGCGCTAC TTTCGTGGTC GTGGCGCATA TACCTTGACT

~~~~~  
 . S L R S E D T A V Y Y C A R S K  
 251 GCAGCTGCG TAGCGAAGAT ACGGCGGTGT ATTATTGCGC GCGTCTAAG  
 CGTCGGACGC ATCGCTTCTA TGCCGCGACA TAATAACGCG CGCAAGATTG

CDR3  
 ~~~~~  
 K G M Y G G W T Y P L M M F D L W .
 301 AAGGGTATGT ATGGTGGTTG GACTTATCCT CTATGATGT TTGATCTTTG
 TTCCCATACA TACCACCAAC CTGAATAGGA GAATACTACA AACTAGAAAC

. G Q G T L V T V S S
 351 GGGCCAAGGC ACCCTGGTGA CGGTAGCTC A
 CCCGTTCCG TGGGACCACT GCCAATCGAG T

IL-23 p19 5040^{Q/EV}VK-HCO (SEQ ID NO:136): (Аминокислотная последовательность VK представляет собой 4190^{EV})

E I V L T Q S P A T L S L S P G E .
 1 GAGATCGTGC TGACCCAGAG CCCCGCCACC CTGAGCCTGA GCCCGGCGA
 CTCTAGACG ACTGGGTCTC GGGCGGTGG GACTCGGACT CGGGCCGCT

CDR1
 ~~~~~  
 . R A T L S C R A S Q S V S S N Y L .  
 51 GCGCGCCACC CTGAGCTGCC GCGCCAGCCA GAGCGTGAGC AGCAACTACC  
 CGCGCGGTGG GACTCGACGG CGCGGTCTGGT CTGCACTCG TCGTTGATGG

~~~~~  
 . A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y
 101 TGGCTGGTA CCAGCAGAAG CCCGGCCAGG CCCCCGCTT GCTGATCTAC
 ACCGGACCAT GGTCTCTTC GGGCCGTCC GGGGGCGGA CGACTAGATG

CDR2
 ~~~~~  
 Y A S R R A T G V P A R F S G S G .  
 151 TACGCCAGCC GCGCGCCAC CGGCGTGCCC GCCCGCTCA GCGGCAGCGG  
 ATGCGGTCTG GCGCGCGGTG GCCGCACGG GGGCGAAGT CGCGTCGCC

. S G T D F T L T I S S L E P E D F .  
 201 CAGCGGCACC GACTTCACCC TGACCATCAG CAGCCTGGAG CCCGAGGACT  
 GTCGCGTGG CTGAAGTGG ACTGGTAGTC GTCGGACCTC GGGCTCCTGA

CDR3  
 ~~~~~  
 . A V Y Y C Q Q T S N T P F F T F G
 251 TCGCCGTGTA CTACTGCCAG CAGACCAGCA ACACCCCTT CACCTTGGG
 AGCGGCACAT GATGACGTC GTCTGGTCTG TGTGGGGGAA GTGGAAGCCG

Q G T K V E I K
 301 CAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAG
 GTCCCGTGGT TCCACCTCTA GTTC

IL-23 p19 5040^{Q/5V}
VK-HCO (SEQ ID NO:137) : (Аминокислотная последовательность VK представляет собой 4190^W)

```

      E I V L T Q S P A T L S L S P G E .
1  GAAATTGTGT TGACACAGTC TCCAGCCACC CTGTCTTTGT CTCCAGGGGA
   CTTTAACACA ACTGTGTGAG AGGTCCGTGG GACAGAAACA GAGGTCCCTT

                                CDR1
                                ~~~~~
      . R A T L S C R A S Q S V S S N Y L .
51  AAGAGCCACC CTCTCCTGCA GGGCCAGTCA GAGTGTAGC AGCAACTACT
   TTCTCGGTGG GAGAGGACGT CCCGGTCAGT CTCACAATCG TCGTTGATGA

      ~~~~~
      . A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y
101 TAGCCTGGTA CCAACAGAAA CCTGGCCAGG CTCCAGGCT CCTCATCTAT
   ATCGGACCAT GGTGTCTTT GGACCGGTCC GAGGTCCGA GGAGTAGATA

                                CDR2
                                ~~~~~
      Y A S R R A T G V P A R F S G S G .
151 TACGCATCCC GCAGGGCCAC TGGCGTGCCA GCCAGGTCA GTGGCAGTGG
   ATCGTAGGG CGTCCCGGTG ACCGCACGGT CGGTCCAAGT CACCGTCACC

      . S G T D F T L T I S S L E P E D F .
201 GTCTGGGACA GACTTCACTC TCACCATCAG CAGCCTAGAG CCTGAAGATT
   CAGACCCTGT CTGAAGTGAG AGTGGTAGTC GTCGGATCTC GGACTTCTAA

                                CDR3
                                ~~~~~
      . A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G
251 TTGCAGTTTA TTACTGTGAG CAGACTTCTA ATACTCCTTT TACCTTTGGC
   AACGTCAAA ATGACAGTC GTCTGAAGAT TATGAGGAAA ATGGAACCG

      Q G T K V E I K
301 CAGGTACGA AAGTTGAAAT TAAA
   GTCCCATGCT TTCAACTTTA ATTT

```

IL-23 p19 5040^{Q/5V}
VK-HCO(SEQ ID NO:138) : (Аминокислотная последовательность VK представляет собой 4190^W)

```

      E I V L T Q S P A T L S L S P G E .
1  GAGTCGTGC TGACCCAGAG CCCGGCCACC CTGAGCCTGT CTCCGGGCGA
   CTCTAGCAG ACTGGGTCTC GGGCCGTGG GACTCGGACA GAGGCCCGCT

                                CDR1
                                ~~~~~
      . R A T L S C R A S Q S V S S N Y L
51  ACGTGCGACC CTGAGCTGCA GAGCGAGCCA GTCTGTTCT TCTAATTATC
   TGCACGCTGG GACTCGACGT CTGCTCGGT CAGACAAGA AGATTAAATG

      ~~~~~
      . A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y
101 TGGCTTGGTA CCAGCAGAAA CCAAGTCAAG CACCGGCTCT ATTAATTAT
   ACCGAACCAT GGTGCTCTTT GGTCCAGTTC GTGGCGCAGA TAATTAAATA

                                CDR2
                                ~~~~~
      Y A S R R A T G V P A R F S G S G .
151 TATGCTTCTC GTCGTGCAAC TGGGGTCCCG GCGCGTTTTA GCGGCTCTGG
   ATACGAAGAG CAGCACGTTG ACCCAGGGG CGCGCAAAAT CGCCGAGACC

      . S G T D F T L T I S S L E P E D F
201 ATCCGGCAGC GATTTTACCC TGACCATTAG CAGCCTGGAA CCTGAAGACT
   TAGCCGTGTC CTAAATGGG ACTGTAATC GTCGGACCTT GGACTTCTGA

                                CDR3
                                ~~~~~
      . A V Y Y C Q Q T S N T P F T F G
251 TTGCGGTGTA TTATTGCCAG CAGACTTCTA ATACTCCTTT TACCTTTGGC
   AACGCCACAT AATAACGGTC GTCTGAAGAT TATGAGGAAA ATGGAACCG

      Q G T K V E I K
301 CAGGTACGA AAGTTGAAAT TAAA
   GTCCCATGCT TTCAACTTTA ATTT

```


IL-23 p19 3759^{60/65}
 VH-GCE(SEQIDNO:139):Аминокислотная последовательность VH представляет собой 4649;⁶

```

      E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
1  GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGAGCAGAG GTGAAAAAGC CCGGGGAGTC
   CTCCACGTCG ACCACGTCAG ACCTCGTCTC CACTTTTTCG GGCCCTCAG

                                     CDR1
      . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .
51 TCTGAAGATC TCCTGTAAAG GTTCTGGATA CAGCTTTAGC AACTACTGGA
   AGACTTCTAG AGGACATTCC CAAGACCTAT GTCGAAATCG TTGATGACCT

      ~~~~~
      . G W V R Q M P G K G L E W M G I
101 TCGGCTGGGT GCGCCAGATG CCCGGGAAAG GCCTGGAGTG GATGGGGATC
   AGCGACCCCA CGCGSTCTAC GGGCCCTTTC CGGACCTCAC CTACCCCTAG

                                     CDR2
      I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .
151 ATCGACCCCTA GCAACTCTTA CACCAGATAC AGCCCGTCCT TCCAAGGCCA
   TAGCTGGGAT CGTTGAGAAT GTGTCTATG TCGGGCAGGA AGGTTCGGT

      . V T I S A D K S I S T A Y L Q W S .
201 GGTCAACATC TCAGCCGACA AGTCCATCAG CACCGCTTAC CTGCAGTGGG
   CCAGTGGTAG AGTCGGCTGT TCAGTAGTC GTGGCGGATG GACGTACCT

      ~~~~~
      . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
251 GCAGCTGAA GGCCTCGGAC ACCGCCATGT ATTACTGTGC GAGATGGTAC
   CGTCGGACTT CCGGAGCCTG TGGCGGTACA TAATGACAGC CTCTACCATG

                                     CDR3
      Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
301 TACAAGCCCT TCGACGTGTG GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG
   ATGTTCCGGG AGCTGCACAC CCGGTCCCG TGGGACCACT GGCATCTGTC

      . S
351 C
   G

```

IL-23 p19 3759^{60/65}
 VH-HCO(SEQ ID NO:140):Аминокислотная последовательность VH представляет собой 4649;⁶

```

      E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
1  GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CCGCGCCGAG GTGAAGAAGC CCGGCGAGAG
   CTCCACGTCG ACCACGTCG CCGCGGCTC CACTTCTTCG GGCCGCTCTC

                                     CDR1
      . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .
51 CCTGAAGATC AGCTGCAAGG GCAGCGGCTA CAGCTTCAGC AACTACTGGA
   GGACTTCTAG TCGACGTTCC CGTCGCGAT GTGGAAGTCG TTGATGACCT

      ~~~~~
      . G W V R Q M P G K G L E W M G I
101 TCGGCTGGGT GCGCCAGATG CCGGCAAGG GCCTGGAGTG GATGGGCATC
   AGCGACCCCA CGCGSTCTAC GGGCCCTTTC CGGACCTCAC CTACCCGTAG

                                     CDR2
      I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .
151 ATCGACCCCA GCAACAGCTA CACCGCTAC AGCCCGAGCT TCCAAGGCCA
   TAGCTGGGAT CGTTGTCGAT GTGGCCGATG TCGGGGTGCA AGTCCCGT

      . V T I S A D K S I S T A Y L Q W S .
201 GGTGACCATC AGCGCCGACA AGAGCATCAG CACCGCTTAC CTGCAGTGGG
   CCACTGGTAG TCGCGGCTGT TCTCGTAGTC GTGGCGGATG GACGTACCT

      ~~~~~
      . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
251 GCAGCCTGAA GGCACGAC ACCGCCATGT ACTACTGCGC CCGCTGGTAC
   CGTCGGACTT CCGGTGCTG TGGCGGTACA TGATGACGCG GCGACCATG

                                     CDR3
      Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
301 TACAAGCCCT TCGACGTGTG GGGCCAGGGC ACCCTGGTGA CCGTGAGCAG
   ATGTTCCGGG AGCTGCACAC CCGGTCCCG TGGGACCACT GGCATCTGTC

      . S
351 C
   G

```

IL-23 p19 3759^{50/52}
 VH-MOR (SEQ ID NO:141): (Аминокислотная последовательность VH представляет собой 4649:⁵)

```

      E V Q L V Q S G A E V K K P G E S .
1  GAGGTGCAAT TGGTTCAGAG CGGCGCGGAA GTGAAAAAC CGGCGGAAAG
   CTCCACGTTA ACCAAGTCTC GCCGCGCCTT CACTTTTTTG GCGCGTTTTT

                                     CDR1
      . L K I S C K G S G Y S F S N Y W I .
51 CCTGAAAAAT AGCTGCAAG GTTCCGGATA TTCTTTTCT AATTATTGGA
   GGACTTTTAA TCGACGTTTC CAAGSCCTAT AAGGAAAAGA TTAATAACCT

      . G W V R Q M P E K G L E W M G I
101 TTGGTTGGT GCGCCAGATG CCTGGGAGG GTCTCGAGTG GATGGGCATT
   AACCAACCA CCGGTCTTAC GGACCTTCC CAGAGCTCAC CTACCGGTAA
   CDR2
      I D P S N S Y T R Y S P S F Q G Q .
151 ATCGATCCGT CTAATAGCTA TACCGGTAT TCTCCGAGCT TTCAGGGCCA
   TAGCTAGGCA GATTATCGAT ATGGGCGATA AGAGGCTCGA AAGTCCCGGT

      . V T I S A D K S I S T A Y L Q W S .
201 GGTGACCAAT AGCGCGGATA AAAGCAITAG CACCGCGTAT CTTCAATGGA
   CCACTGGTAA TCGCGCCTAT TTTCGTATC GTGGCGGATA GAAGTTACCT

      . S L K A S D T A M Y Y C A R W Y
251 GCAGCCTGAA AGCGAGCGAT ACGGCCATGT ATTATTGCGC GCGTTGGTAT
   CGTCGGACTT TCGCTCGCTA TGCCGGTACA TAATACGCG CGCAACCATTA

                                     CDR3
      Y K P F D V W G Q G T L V T V S S .
301 TATAAGCCTT TTGATGTTTG GGGCCAAGGC ACCCTGGTGA CGGTTAGCTC
   ATATTGCGGA AACTACAAAC CCGGTTCCG TGGGACCACT GCCAATCGAG

      . S
351 A
   T

```

IL-23 p19 3759^{50/98}
 VL-GCE (SEQ ID NO:142): (Аминокислотная последовательность VL представляет собой 5059⁹⁸)

```

      Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .
1  CAGTCTGTGC TGACGCAGCC GCCTCAGTG TCTGGGGCCC CAGGGCAGAG
   GTGAGACAGC ACTGCGTCGG CGGGAGTCAC AGACCCCGGG GTCCCGTCTC

      CDR1
      ~~~~~
      . V T I S C T G S S S N I G S G Y D .
51 GGTCAACATC TCCTGCACTG GAGCAGCTC CAACATCGGG AGCGGTTATG
   CCACTGGTAG AGGACGTGAC CCTCGTCGAG GTTGTAGCCC TCGCCAATAC

      ~~~~~
      . V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
101 ATGTACTCTG GTACCCAGCAG CTTCAGGAA CAGCCCCAA ACTCCTCATC
   TACATGTGAC CATGGTCGTC GAAGTCCTT GTCGGGGTT TGAGGAGTAG

      CDR2
      ~~~~~
      Y G N S K R P S G V P D R F S G S .
151 TATGGTAACA GCAAGCGGCC CTCAGGGGTC CCTGACCGAT TCTCTGGCTC
   ATACCATGTG CGTTCGCCGG GAGTCCCGAG GGAATGGCTA AGAGACCGAG

      . K S G T S A S L A I T G L Q S E D .
201 CAAGTCTGGC ACCTCAGCCT CCCTGGCCAT CACTGGGCTC CAGAGCGAGG
   GTTCAGACCG TGGAGTCGGA GGGACCGGTA GTGACCGGAG GTCTCGTCC

      CDR3
      ~~~~~
      . E A D Y Y C A S W T D G L S L V
251 ATGAGGCTGA TTATTACTGC GCCAGCTGGA CCGACGGCCT GAGCCTGGTG
   TACTCCGACT AATAATGACG CGGTCCGACT GGCTGCCGGA CTCGSAACAC

      ~~~
      V F G G G T K L T V L G
301 GTGTTGCGCG CGGCGACCAA GCTGACCGTG CTGGGC
   CACAAGCCGC CGCCGTGGTT CGACTGGCAC GACCCG
  
```

IL-23 p19 3759^{50/98}
 VL-HCO (SEQ ID NO:143): (Аминокислотная последовательность VL представляет собой 5059⁹⁸)

```

      Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .
1  CAGTCTGTGC TGACCCAGCC CCGCAGCGTG AGCGGGCCCC CGGGCCAGCG
   GTTCAGCAGC ACTGGGTCGG GGGTCCGAC TCGCCCGGGG GCGCGGTCCG

      CDR1
      ~~~~~
      . V T I S C T G S S S N I G S G Y D .
51 CGTGACCATC AGCTGCACCG GCAGCAGCAG CAACATCGGC AGCGGCTACG
   GCACTGGTAG TCGACGTGGC CGTCTGCTC GTTGTAGCCG TCGCCGATGC

      ~~~~~
      . V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
101 ACGTGCACTG GTACCCAGCAG CTGCCCGGCA CCGCCCCAA GCTGCTGATC
   TGCACGTGAC CATGGTCGTC GACGGGCGT GCGGGGGTT CGACGACTAG

      CDR2
      ~~~~~
      Y G N S K R P S G V P D R F S G S .
151 TACGGCAACA GCAAGCGGCC CAGCGGCGTG CCGACCGCTC TCAGCGGCGAG
   ATGCCGTTGT CGTTCGCCGG GTGCGCCGAC GGGCTGGCGA AGTCGCGGTC

      . K S G T S A S L A I T G L Q S E D .
201 CAAGAGCGGC ACCAGCGCCA GCCTGGCCAT CACCGGCTC CAGAGCGAGG
   GTTCTCGCGG TGGTCGCGGT CGGACCGGTA GTGGCGGAG GTCTCGTCC

      CDR3
      ~~~~~
      . E A D Y Y C A S W T D G L S L V
251 ACGAGCGCGA CTACTACTGT GCCAGCTGGA CCGACGGCCT GAGCCTGGTG
   TGCTCCGGCT GATGATGACA CGGTCCGACT GGCTGCCGGA CTCGGACCAC

      ~~~
      V F G G G T K L T V L G
301 GTGTTGCGCG CGGCGACCAA GCTGACCGTG CTGGGC
   CACAAGCCGC CGCCGTGGTT CGACTGGCAC GACCCG
  
```

IL-23 p19 3759^{50/98}
 VL-MOR (SEQ ID NO:144): (Аминокислотная последовательность VL представляет собой 5059⁹⁸)

```

      Q S V L T Q P P S V S G A P G Q R .
1  CAGTCTGTGC TGACCCAGCC GCCTCAGTG AGTGGCGCAC CAGTCAAGCG
   GTTCGCGACG ACTGGGTCGG CGGAAGTCAC TCACCGCGTG GTCCAGTCGC

      CDR1
      ~~~~~
      . V T I S C T G S S S N I G S G Y D .
51 TGTGACCATC TCGTGTACCG GCAGCAGCAG CAACATTGCT TCTGGTTATG
   ACCTGGTAG AGCAGATGCC CGTCTGCTC GTTGTAAACA AGACCAATAC

      ~~~~~
      . V H W Y Q Q L P G T A P K L L I
101 ATGTGCACTG GTACCCAGCAG CTGCCCGGCA CCGCCCCAA ACTTCTGATT
   TACAGTAAC CATGGTCGTC AACGGGCTT GCGCGGCTT TSAAGACTAA

      CDR2
      ~~~~~
      Y G N S K R P S G V P D R F S G S .
151 TATGGTAATC CTAAGCCTCC CTCAGGCGTG CCGGATGCTT TTAGCGGATC
   ATACCAITAA GATTGCGCAG GAGTCCGAC GGCCTAGCAA AATCGGCTAG

      . K S G T S A S L A I T G L Q S E D .
201 CAAAGCGGC ACCAGCGGCA GCCTTGCAT TACGGGCTG CAAAGCGAAS
   GTTTCGCGG TGGTCGCGCT CGGAACGCTA ATGCCCGGAC GTTTCGCTTC

      CDR3
      ~~~~~
      . E A D Y Y C A S W T D G L S L V
251 ACGAGCGGGA TTATTATTGC GTTCTTGA CTGATGGTCT TTCTCTGTTT
   TGCTTCGCTT AATAATAACG CGAAGAACCT GACTACCAGA AAGAGAACA

      ~~~
      V F G G G T K L T V L G
301 GTGTTGCGCG CGGCGACGAA GTTAACGCTT CTGGGC
   CACAACCGC CGCGTGGCTT CAATTGGCAA GAACCG
  
```

Таблица 10

SEQ ID NO:145 (Субъединица IL-23p19 человека)

```

Met Leu Gly Ser Arg Ala Val Met Leu Leu Leu Leu Leu Pro Trp Thr
1           5           10           15
Ala Gln Gly Arg Ala Val Pro Gly Gly Ser Ser Pro Ala Trp Thr Gln
20           25           30
Cys Gln Gln Leu Ser Gln Lys Leu Cys Thr Leu Ala Trp Ser Ala His
35           40           45
Pro Leu Val Gly His Met Asp Leu Arg Glu Glu Gly Asp Glu Glu Thr
50           55           60
Thr Asn Asp Val Pro His Ile Gln Cys Gly Asp Gly Cys Asp Pro Gln
65           70           75           80
Gly Leu Arg Asp Asn Ser Gln Phe Cys Leu Gln Arg Ile His Gln Gly
85           90           95
Leu Ile Phe Tyr Glu Lys Leu Leu Gly Ser Asp Ile Phe Thr Gly Glu
100          105          110
Pro Ser Leu Leu Pro Asp Ser Pro Val Ala Gln Leu His Ala Ser Leu
115          120          125
Leu Gly Leu Ser Gln Leu Leu Gln Pro Glu Gly His His Trp Glu Thr
130          135          140
Gln Gln Ile Pro Ser Leu Ser Pro Ser Gln Pro Trp Gln Arg Leu Leu
145          150          155          160
Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala
165          170          175
Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
180          185

```

Список последовательностей

<110> CENTOCOR, INC.

<120> ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ IL-23,
КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБЫ И ПРИМЕНЕНИЕ

<130> CEN5117PCT

<140> TO BE ASSIGNED

<141> 2006-12-28

<150> 60/754,889

<151> 2005-12-29

<160> 147

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Asn Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ser Asn Tyr Ile Ser

1 5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Asn Tyr Trp Ile Ser

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Ser Tyr Trp Ile Thr

1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Asn Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Ser Phe Gly Met Ser

1 5

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Phe Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly His Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Ile Ile Ile Pro Pro Ile Gly Asn Ala Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Leu Ile Asp Pro Asn Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Leu Ile Asp Pro Val Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Leu Ile Asp Pro Met Phe Gly Gly Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Ile Asn Ala His Leu Gly Gly Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly

1 5 10 15

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Ile Ser Pro Gly Thr Gly Ile Asn Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (1)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be G, I, or L

<220>

<221> unsure

<222> (2)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be I or S

<220>

<221> unsure

<222> (3)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be I, P, N, or D

<220>

<221> unsure

<222> (4)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be P, G, or A

<220>

<221> unsure

<222> (5)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be I, M, P,

<223> T, H, N, or V

<220>

<221> unsure

<222> (6)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be F, I, G, or L

<220>

<221> unsure

<222> (7)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can G or I

<220>

<221> unsure

<222> (8)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be H, Y, N, or G

<220>

<221> unsure

<222> (9)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be A or T

<220>

<221> unsure

<222> (10)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be N, W, or Y

<400> 16

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Trp Ile Arg Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 18

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Ile Ile Asp Pro Ser Asn Ser Tyr Thr Asp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Val Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ser Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Phe Ile Ser Pro Asp Gly Ser His Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Ile Ile Ser Pro Ser Gly Ser Thr Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Ile Ile Ser Pro Thr Gly Ser Ala Thr Trp Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Ile Ile Asp Pro Val Ser Ser Trp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (3)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be D or S

<220>

<221> unsure

<222> (5)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be S, V, D, or T

<220>

<221> unsure

<222> (6)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be N, S, or G

<220>

<221> unsure

<222> (8)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be Y, W, T, H, V, S, or A

<220>

<221> unsure

<222> (10)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be N, D, R, K, or W

<400> 28

Ile Ile Xaa Pro Xaa Xaa Ser Xaa Thr Xaa Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Asn Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 30

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 31

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Asn Ile Glu His Lys Phe Met Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Gly

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 32

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr His Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 33

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Ser Ile Glu His Lys Tyr Thr Gly Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Pro

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 34

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Gln Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Leu Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 35

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 36

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Asn Ile Glu Gly Lys Tyr Thr Ser Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 37

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Gly Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Leu Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 38

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Val Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 39

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Ser Ile Glu His Lys Tyr Leu Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Gly

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Asp Ile Tyr Ala Gly Met Asp Val

1 5

<210> 41

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met Met Phe

1 5 10 15

Asp Leu

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

His Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr

1

5

<210> 43

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Gly Thr Phe Trp Ser Phe Gly Asn Tyr Phe Ala Asn

1

5

10

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val

1

5

<210> 45

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu Met Gln Phe Asp Asn

1 5 10

<210> 46

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 47

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 48

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Phe Tyr Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 50

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly Tyr Asp Val His

1 5 10

<210> 51

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser

1 5 10

<210> 52

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr

1 5

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Gly Asn Thr His Arg Pro Ser

1 5

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser

1

5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

His Gln Tyr Gly Ser Ile Ser Thr Thr

1

5

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Gln Gln Tyr Ser His Leu Leu Ile Thr

1

5

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Gln Gln Tyr Ser His Ile Ser Leu Thr
1 5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Gln Gln Phe Ala His Ile Leu Leu Thr
1 5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Gln Gln Thr Ser Asn Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Gln Gln Phe Ile Thr Tyr Leu Pro Thr

1 5

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Gln Gln Asp Ala Leu Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Gln Gln Asp Arg Gly Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Gln Gln Ser Leu Asn Ile Pro Phe Thr

1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Gln Gln Asp Thr Ser Ser Pro Phe Thr

1

5

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (3)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be T, F, D, or S

<220>

<221> unsure

<222> (4)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be S, I, A, T, R, or L

<220>

<221> unsure

<222> (5)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be N, T, L, S, or G

<220>

<221> unsure

<222> (6)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be T, Y, S, or I

<220>

<221> unsure

<222> (7)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be P or L

<220>

<221> unsure

<222> (8)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be F or P

<400> 68

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Thr

1 5 10

<210> 69

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

Gln Thr Tyr Ala Ser Leu Gly Pro Gly Glu Val

1 5 10

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

Gln Gln Tyr Ser Ser Glu Pro Val Thr

1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Ser Ser Trp Thr Pro Ser Ser Val Val

1 5

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Ser Ser Trp Thr Asp Thr Pro Asn Met Ile Val

1 5 10

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Ala Ser Trp Thr Asp Gly Leu Ser Leu Val Val

1 5 10

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (1)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be S or A

<220>

<221> unsure

<222> (6)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be T or G

<220>

<221> unsure

<222> (7)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be P or L

<220>

<221> unsure

<222> (8)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be S or N

<220>

<221> unsure

<222> (9)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be S, M, or L

<220>

<221> unsure

<222> (10)

<223> Synthesized human sequence where Xaa can be I or V

<400> 74

Xaa Ser Trp Thr Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val

1 5 10

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Ser Ser Tyr Asp Thr Asn Lys Pro Leu Val Val

1 5 10

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Gly Ser Tyr Asp Val Tyr Gly Arg Phe Tyr Val

1 5 10

<210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Leu Gln Arg Ile Val

1 5 10

<210> 78

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Gln Thr Tyr Tyr Phe Ser Tyr Ser Gly Pro Val

1 5 10

<210> 79

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Gly Ser Trp Asp Pro Ile Phe Ser Tyr Glu Val

019476

```

1              5              10

<210> 80
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 80
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1              5              10              15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
          20              25              30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35              40              45
Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
          50              55              60

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

<210> 81
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 81

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

<210> 82

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

```

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
   50              55              60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
  65              70              75              80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Gly Ser Ile Ser
              85              90              95
Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
              100              105

```

<210> 83

<211> 105

<212> PRT

<213> Homo sapiens

.

<400> 83

```

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

```

<210> 84

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

```

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

```

<210> 85

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

```

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
  1             5             10             15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Leu Gly Asn

```


019476

```

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

```

<210> 86

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

```

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

```

019476

	100		105		110
Met	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly
			Gln	Gly	Thr
			Leu	Val	Thr
			Val	Ser	Ser
	115		120		125

<210> 87

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

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

<210> 88

<211> 118

<212> PRT

019476

<213> Homo sapiens

<400> 88

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

Gly Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
 50 55 60
 Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
 65 70 75 80
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Lys Lys Gly Met Tyr Gly
 85 90 95
 Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met Met Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 89

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn

019476

```

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

```

```

<210> 90
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

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

```

019476

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Lys Lys
85 90 95
Gly Met Tyr Gly Gly Trp Thr Tyr Pro Leu Met Met Phe Asp Leu Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 91

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

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

019476

<210> 92

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

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

<210> 93

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

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

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

<210> 94

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

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

019476

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 95

<211> 101

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20

25

30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50

55

60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu

65

70

75

80

Pro Glu Asp Phe Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr

85

90

95

Lys Val Glu Ile Lys

100

<210> 96

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

019476

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

<210> 97

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

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

019476

65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly
 85 90 95
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100

<210> 98

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

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

<210> 99

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

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

<210> 100

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
 20 25 30

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

<210> 101

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

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

019476

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

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

<210> 103

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

019476

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

<210> 104

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

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

019476

50 55 60
 Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 105

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

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

115

<210> 106

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

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

 Val Ser Ser
 115

<210> 107

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

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

<210> 108

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

019476

```

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

```

<210> 109

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

```

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

```

019476

Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 110

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

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

<210> 111

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

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

<210> 112

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

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

019476

Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Tyr Tyr
85 90 95
Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 113

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

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

<210> 114

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

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

<210> 115

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

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

019476

50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Trp Thr Ser Val Val
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 116

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

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

<210> 117

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

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

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

<210> 118

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

019476

```

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

```

<210> 119

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

```

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

```

019476

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

<210> 120

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

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

<210> 121

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

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

<210> 122

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

019476

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

<210> 123

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

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

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

<210> 124

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

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

<210> 125

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ile Thr Tyr Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

50 55 60

Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

65 70 75 80

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Trp Gly Thr Pro Tyr Leu

85 90 95

Met Gln Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 126

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

019476

```

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

```

<210> 127

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

```

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

```

<210> 128

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

```

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

```

<210> 129

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

```

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

```


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

<210> 130

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

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

Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

<210> 131

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Tyr Asp Val Phe Gly

85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

<210> 132

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

019476

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

<210> 133

<211> 381

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 133

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agcaactaca tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatggggatc agccctggca ccggtatcaa cgcatactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagcaag 300
 aagggcatgt acggcggctg gacctacccc ctgatgatgt tcgacctgtg gggccagggc 360
 accctggtga ccgtgagcag c 381

<210> 134

<211> 381

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 134

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtgaagaagc ccggcagcag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc agcaactaca tcagctgggt gcgccaggcc 120
 cccggccagg gcttgagtg gatgggcac agccccggca ccggcatcaa cgcctactac 180
 gcccagaagt tccagggcgg cgtgaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
 atggagctga gcagcctgcg cagcgaggac accgccgtgt actactgccc ccgcagcaag 300
 aagggtatgt acggcggtg gacctacccc ctgatgatgt tcgacctgtg gggccagggc 360
 accctggtga ccgtgagcag c 381

<210> 135

<211> 381

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 135

caggtgcaat tggttcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaa cctccggagg cactttttct tctaattata tttcttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcatt tctcctggta ctggtattaa tgcttattat 180
 gctcagaagt ttcagggtcg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgccc gcgttctaag 300
 aagggtatgt atggtggttg gacttatcct cttatgatgt ttgatctttg gggccaaggc 360
 accctggtga cggttagctc a 381

<210> 136

<211> 324

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 136

gagatcgtgc tgaccagag ccccgccacc ctgagcctga gccccggcga gcgcgccacc 60
 ctgagctgcc gcgccagcca gagcgtgagc agcaactacc tggcctggta ccagcagaag 120
 cccggccagg cccccgcct gctgatctac tacgccagcc gccgcgccac cggcgtgccc 180
 gcccgcttca gcggcagcgg cagcggcacc gacttcaccc tgaccatcag cagcctggag 240
 cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagaccagca acacccctt caccttcggc 300
 cagggcacca aggtggagat caag 324

<210> 137

<211> 324

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 137

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaactact tagcctggta ccaacagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat tacgcatccc gcagggccac tggcgtgcca 180
 gccaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 240
 cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag cagacttcta atactccttt tacctttggc 300
 cagggtagca aagttgaaat taaa 324

<210> 138

<211> 324

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 138

gagatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccggggcga acgtgcgacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gtctgtttct tctaattatc tggcctggta ccagcagaaa 120
 ccagggtcaag caccgcgtct attaatattat tatgcttctc gtcgtgcaac tgggggtccc 180
 gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240
 cctgaagact ttgcgtgta ttattgccag cagacttcta atactccttt tacctttggc 300
 cagggtagca aagttgaaat taaa 324

<210> 139

<211> 351

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 139

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
 tcctgtaagg gttctggata cagctttagc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atcgacccta gcaactctta caccagatac 180
 agccccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagatggtac 300
 tacaagccct tcgacgtgtg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 140

<211> 351

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 140

gagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgagag cctgaagatc 60
 agctgcaagg gcagcggcta cagcttcagc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
 cccggcaagg gcctggagtg gatgggcatc atcgacccca gcaacagcta caccgcctac 180
 agccccagct tccagggcca ggtgaccatc agcgccgaca agagcatcag caccgcctac 240
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggcacagcag accgccatgt actactgcgc ccgctggtac 300
 tacaagccct tcgacgtgtg gggccagggc accctggtga ccgtgagcag c 351

<210> 141

<211> 351

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 141

gagggtgcaat tgggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
 agctgcaaaag gttccggata ttcttttct aattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120
 cctgggaaggt gtctcgagt gatgggcatt atcgatccgt ctaatagcta taccgctat 180
 tctccgagct ttcagggccca ggtgaccatt agcgcgata aaagcattag caccgctat 240
 cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttggtat 300
 tataagcctt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 142

<400> 142

000

<210> 143

<211> 336

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 143

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagt tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tctgcactg ggagcagctc caacatcggg agcggttatg atgtacactg gtaccagcag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaagcggcc ctcaggggtc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 cagagcgagg atgaggctga ttattactgc gccagctgga ccgacggcct gagcctggtg 300
 gtgttcggcg gcggcaccaa gctgaccgtg ctgggc 336

<210> 144

<211> 336

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 144

cagagcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgac caggtcagcg tgtgaccatc 60
 tcgtgtacgg gcagcagcag caacattggt tctggttatg atgtgcattg gtaccagcag 120
 ttgcccgga cggcgcgaa acttctgatt tatggaatt ctaagcgcc ctcaggcgtg 180
 ccggatcggt ttagcggatc caaaagcggc accagcgcga gccttgcatg tacgggcctg 240
 caaagcgaag acgaagcgga ttattattgc gcttcttggc ctgatggtct ttctcttgtt 300
 gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccggt cttggc 336

<210> 145

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

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

019476

145 150 155 160
 Leu Arg Phe Lys Ile Leu Arg Ser Leu Gln Ala Phe Val Ala Val Ala
 165 170 175
 Ala Arg Val Phe Ala His Gly Ala Ala Thr Leu Ser Pro
 180 185

<210> 146

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Asn Ile Glu His Lys Tyr Leu Gly Tyr Ala Thr Ser Tyr Ala Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Lys Gly

<210> 147

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное антитело против IL-23p19, содержащее вариабельный участок легкой цепи и вариабельный участок тяжелой цепи, причем указанный вариабельный участок легкой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющего комплементарность участка легкой цепи 1 (CDRL1) SEQ ID NO: 50;
аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO: 56 и
аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO: 73,
а указанный вариабельный участок тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность определяющего комплементарность участка тяжелой цепи 1 (CDRH1) SEQ ID NO: 5;
аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO: 20 и
аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO: 44.
2. Выделенное антитело против IL-23p19 по п.1, дополнительно содержащее по меньшей мере одну каркасную область антитела человека, смежную с определяющим комплементарность участком.
3. Выделенное антитело против IL-23p19, содержащее вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116.
4. Выделенное антитело против IL-23p19, содержащее вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106.
5. Выделенное антитело против IL-23p19, содержащее вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116, и вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106.
6. Выделенное антитело против IL-23p19, содержащее вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 106, имеющую до 3 замен в остатках 50-66 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 106.
7. Выделенное антитело против IL-23p19, содержащее вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116, и вариабельный участок тяжелой цепи по п.6.
8. Антитело против IL-23p19 по любому из пп.1-7, где указанное антитело связывает IL-23p19 по меньшей мере с одной аффинностью, выбранной по меньшей мере из 10^{-9} М, по меньшей мере 10^{-10} М, по меньшей мере 10^{-11} М, по меньшей мере 10^{-12} М, по меньшей мере 10^{-13} М, по меньшей мере 10^{-14} М и по меньшей мере 10^{-15} М, как определено посредством поверхностного плазмонного резонанса или методом KineXa.
9. Антитело против IL-23p19 по любому из пп.1-7, где указанное антитело, по существу, модулирует активность полипептида IL-23, где указанная активность выбрана из группы, состоящей из связывания с рецептором IL-23 (IL-23R), индукции фосфорилирования STAT3 и продукции IL-17.
10. Композиция, содержащая выделенное антитело против IL-23p19 по п.7 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.
11. Композиция по п.10, дополнительно содержащая по меньшей мере одно соединение или полипептид, выбранные из поддающейся детекции метки или репортера, антагониста TNF, противоинфекционного лекарственного средства, лекарственного средства для сердечно-сосудистой (CV) системы, лекарственного средства для центральной нервной системы (ЦНС), лекарственного средства для автономной нервной системы (ANS), лекарственного средства для дыхательных путей, лекарственного средства для желудочно-кишечного (GI) тракта, гормонального лекарственного средства, лекарственного средства для баланса жидкостей или электролитов, гематологического лекарственного средства, антинеопластического лекарственного средства, иммуномодулирующего лекарственного средства, лекарственного средства для глаз, лекарственного средства для ушей или лекарственного средства для носа, местного лекарственного средства, диетологического лекарственного средства, цитокина и антагониста цитокина.
12. Изделие для фармацевтического или диагностического применения у человека, содержащее упаковочный материал и контейнер, содержащий раствор или лиофилизированную форму антитела против IL-23p19 по любому из пп.1-7.
13. Изделие по п.12, где указанный контейнер представляет собой компонент устройства или системы для парентеральной, подкожной, внутримышечной, внутривенной, внутрисуставной, интрабронхиальной, интраабдоминальной, интракапсулярной, внутривещевой, внутриполостной, внутрибрюшной, внутримозжечковой, интрацеребровентрикулярной, внутрикишечной, интрацервикальной, внутрижелудочной, внутрипеченочной, интрамиокардиальной, внутрикостной, внутритазовой, интраперикардиальной, интраперитонийной, интраплевральной, интрапростатической, внутрилегочной, интра ректальной, интра ренальной, интра ретинальной, интра спинальной, интра синовияльной, интра грудной, интра маточной, интра пузырной, интра лезиональной, болюсной, вагинальной, ректальной, буккальной, сублингвальной, интраназальной и трансдермальной доставки.
14. Выделенное антитело против IL-23p19, содержащее аминокислотную последовательность ва-

риабельного участка легкой цепи, кодируемую нуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 142-144.

15. Выделенное антитело против IL-23p19, содержащее аминокислотную последовательность вариабельного участка тяжелой цепи, кодируемую нуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 139-141.

16. Выделенное антитело против IL-23p19, содержащее последовательность вариабельного участка легкой цепи по п.14 и аминокислотную последовательность вариабельного участка тяжелой цепи, кодируемую нуклеотидной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 139-141.

17. Антитело против IL-23p19 по п.16, где указанное антитело связывает IL-23p19 по меньшей мере с одной аффинностью, выбранной по меньшей мере из 10^{-9} М, по меньшей мере 10^{-10} М, по меньшей мере 10^{-11} М и по меньшей мере 10^{-12} М, по меньшей мере 10^{-13} М, по меньшей мере 10^{-14} М и по меньшей мере 10^{-15} М, как определено посредством поверхностного плазмонного резонанса или методом Кинеха.

18. Антитело против IL-23p19 по п.16, где указанное антитело, по существу, модулирует активность полипептида IL-23, где указанная активность выбрана из группы, состоящей из связывания с рецептором IL-23 (IL-23R), индукции фосфорилирования STAT3 и продукции IL-17.

19. Композиция для диагностики или лечения связанного с IL-23p19 состояния, выбранного из группы, состоящей из псориаза, псориатического артрита, болезни Крона, язвенного колита, саркоидоза, оптического неврита и клинически изолированного синдрома, содержащая выделенное антитело против IL-23p19 по любому из пп.1-9 и 14-18 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

20. Композиция по п.19, дополнительно содержащая по меньшей мере одно соединение или полипептид, выбранные из поддающейся детекции метки или репортера, антагониста TNF, противоинфекционного лекарственного средства, лекарственного средства для сердечно-сосудистой (CV) системы, лекарственного средства для центральной нервной системы (ЦНС), лекарственного средства для автономной нервной системы (ANS), лекарственного средства для дыхательных путей, лекарственного средства для желудочно-кишечного (GI) тракта, гормонального лекарственного средства, лекарственного средства для баланса жидкостей или электролитов, гематологического лекарственного средства, антинеопластического лекарственного средства, иммуномодулирующего лекарственного средства, лекарственного средства для глаз, лекарственного средства для ушей или лекарственного средства для носа, местного лекарственного средства, диетологического лекарственного средства, цитокина и антагониста цитокина.

21. Изделие для фармацевтического или диагностического применения у человека, содержащее упаковочный материал и контейнер, содержащий раствор или лиофилизированную форму антитела против IL-23p19 по любому из пп.1-9 и 14-18.

22. Изделие по п.21, где указанный контейнер представляет собой компонент устройства или системы для парентеральной, подкожной, внутримышечной, внутривенной, внутрисуставной, интрабронхиальной, интраабдоминальной, интракапсулярной, внутрихрящевой, внутриполостной, внутрибрюшной, внутримозжечковой, интрацеребровентрикулярной, внутрикишечной, интрацервикальной, внутрижелудочной, внутрипеченочной, интрамиокардиальной, внутрикостной, внутритазовой, интраперикардиальной, интраперитонеальной, интраплевральной, внутрипростатической, внутрилегочной, интра ректальной, интрааренальной, интра ретинальной, интраспинальной, интрасиновиальной, внутригрудной, внутриматочной, внутрипузырной, интра лезиональной, болюсной, вагинальной, ректальной, буккальной, сублингвальной, интраназальной и трансдермальной доставки.

23. Композиция по п.20, где антитело конъюгировано с поддающейся детекции меткой или репортером.

24. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело против IL-23p19 по любому из пп.1-9 и 14-18.

25. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело против IL-23p19 по п.1, содержащая

нуклеотидную последовательность определяющего комплементарность участка легкой цепи 1 (CDRL1), содержащую нуклеотиды 67-108 любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 142-144;

нуклеотидную последовательность CDRL2, содержащую нуклеотиды 154-174 любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 142-144;

нуклеотидную последовательность CDRL3, содержащую нуклеотиды 271-303 любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 142-144;

нуклеотидную последовательность определяющего комплементарность участка тяжелой цепи 1 (CDRH1), содержащую нуклеотиды 91-105 любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 139-141;

нуклеотидную последовательность CDRH2, содержащую нуклеотиды 148-198 любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 139-141; и

нуклеотидную последовательность CDRH3, содержащую нуклеотиды 295-318 любой из нуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 139-141.

26. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело против IL-23p19 по п.16, содержащая

нуклеотидную последовательность вариабельного участка легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 142-144; и

нуклеотидную последовательность вариабельного участка тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 139-141.

27. Вектор, содержащий выделенную молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп.24-26.

28. Прокариотическая или эукариотическая клетка-хозяин, содержащая вектор по п.27.

29. Клетка-хозяин по п.28, выбранная из группы, включающей клетки COS-1, COS-7, HEK293, BHK21, CHO, BSC-1, Hep G2, 653, SP2/0, 293, HeLa, клетки миеломы или лимфомы или их производные.

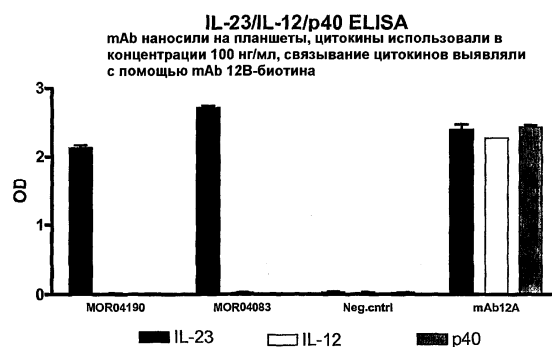
30. Способ получения антитела против IL-23p19 по любому из пп.1-18, включающий встраивание молекулы нуклеиновой кислоты по любому из пп.24-26 в вектор, трансформацию указанным вектором клетки-хозяина, трансгенного животного или трансгенного растения с целью экспрессии антитела и выделение экспрессированного антитела.

31. Средство для диагностики связанного с IL-23p19 состояния в клетке, ткани, органе или организме животного, содержащее эффективное количество антитела по любому из пп.1-9 и 14-18.

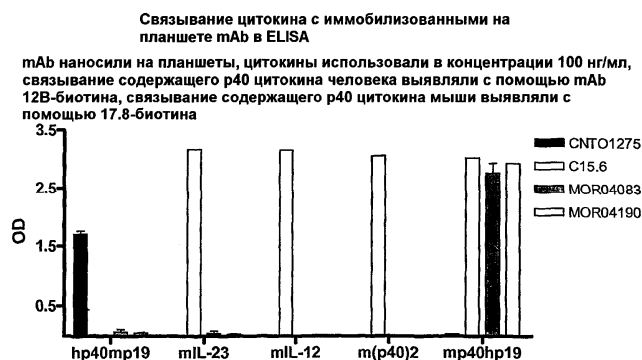
32. Средство по п.31, где указанное эффективное количество антитела составляет приблизительно 0,001-50 мг/кг веса указанного животного.

33. Лекарственное средство для лечения связанного с IL-23p19 состояния у животного или человека, содержащее эффективное количество антитела по любому из пп.1-9 и 14-18.

34. Лекарственное средство по п.33, где указанное эффективное количество составляет приблизительно 0,001-50 мг/кг веса указанных животного или человека.

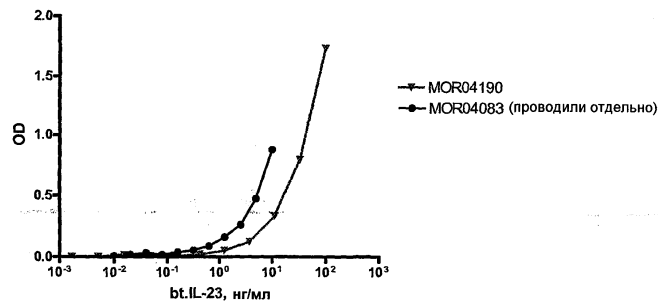


Фиг. 1А



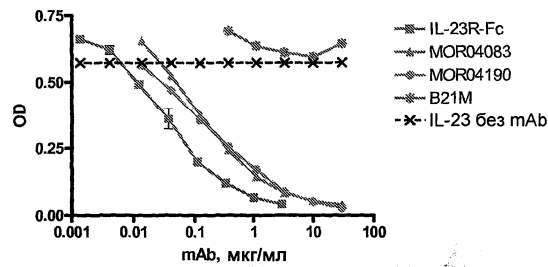
Фиг. 1В

Связывание биотинилированного IL-23 с
иммобилизованными на планшете mAb
против IL-23



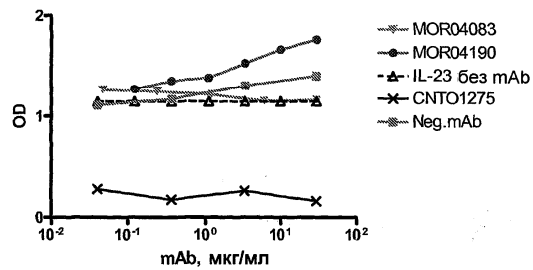
Фиг. 2

IL-23bt./IL-23R-Fc BRBA в присутствии mAb MOR



Фиг. 3А

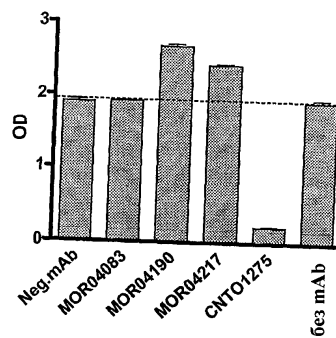
Связывание IL-23 с иммобилизованным на планшете
IL-12β1R-Fc в присутствии mAb
использовали 20 нг/мл bt.IL-23



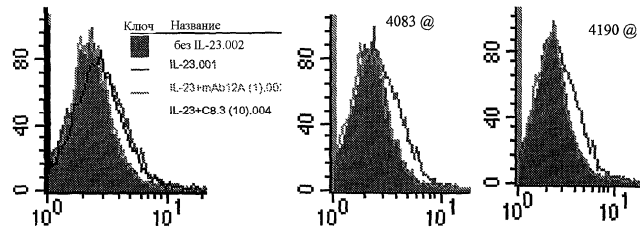
Фиг. 3В

Связывание IL-12/IL-12Rb1-Fc в присутствии
mAb против IL-23

mAb использовали в концентрации 30 мкг/мл

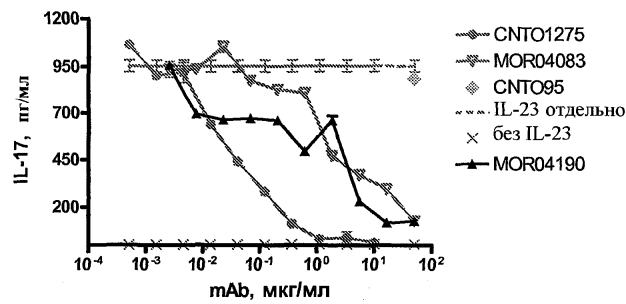


Фиг. 3С



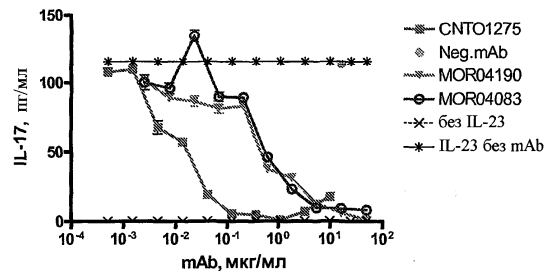
Фиг. 4

Индукцируемая IL-23 продукция IL-17 в присутствии mAb против IL-23



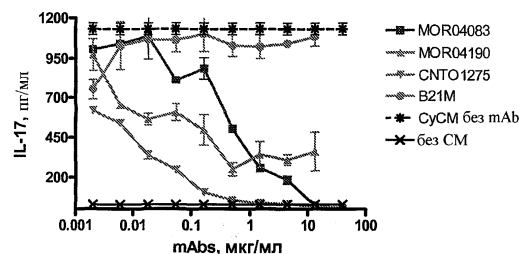
Фиг. 5А

Индукцируемая нативным IL-23 продукция IL-17 из спленоцитов мыши в присутствии или отсутствии mAb против IL-23 человека. РВМС СМ человека (серия 1/99, 0,5%) использовали в качестве источника hIL-23



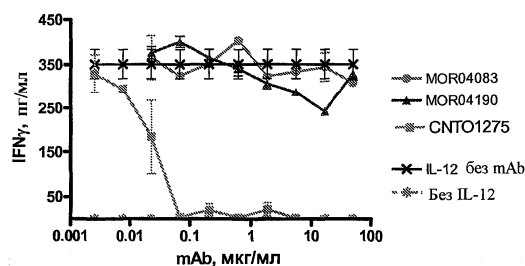
Фиг. 5В

Индукцируемая супо РВМС СМ продукция IL-17 из спленоцитов мыши в присутствии mAb против IL-23 человека



Фиг. 5С

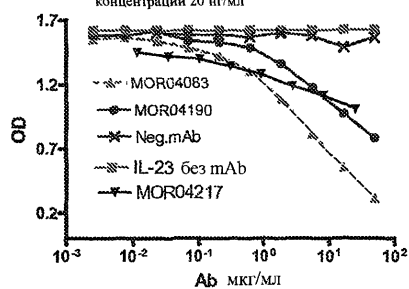
Индуктируемая IL-12 продукция IFN γ из клеток
NK92MI в присутствии mAb против IL-23



Фиг. 6

Конкурентный анализ mAb против
IL-23

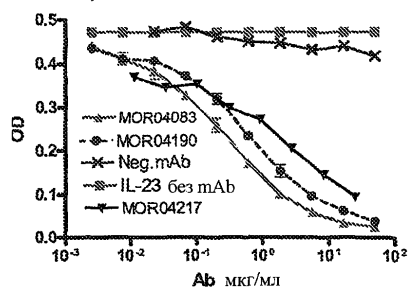
MOR04083 иммобилизовывали на планшете в
концентрации 5 мкг/мл, в IL-23 использовали в
концентрации 20 нг/мл



Фиг. 7А

Конкурентный анализ mAb против
IL-23

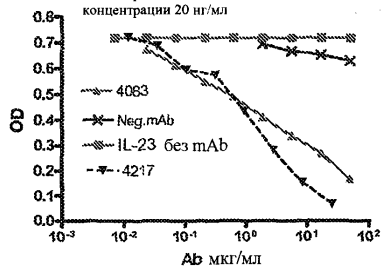
MOR04190 иммобилизовывали на планшете в
концентрации 5 мкг/мл, в IL-23 использовали в
концентрации 20 нг/мл



Фиг. 7В

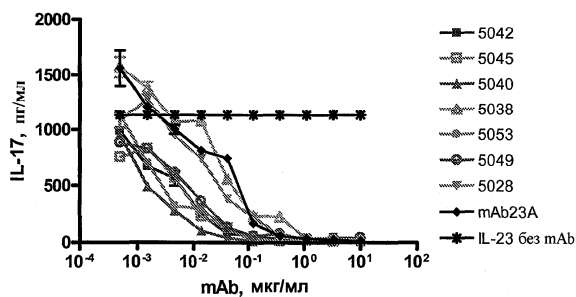
Конкурентный анализ mAb против
IL-23

MOR04217 иммобилизовывали на планшете в
концентрации 5 мкг/мл, в IL-23 использовали в
концентрации 20 нг/мл



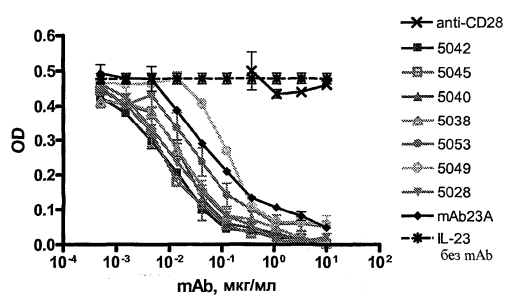
Фиг. 7С

Анализ продукции IL-17 в присутствии mAb MOR,
спленоциты мыши, нативный IL-23 человека



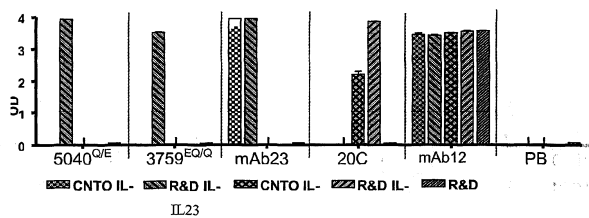
Связывание IL-23 с иммобилизованным на
планшете IL-23R-Fc в присутствии mAb MOR

Использовали 20 нг/мл IL-23bt



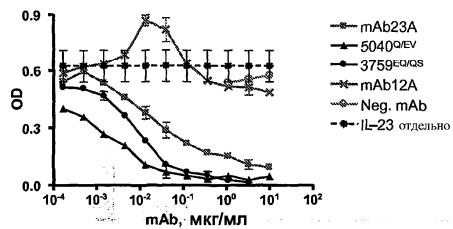
IL-23/IL-12/p40

mAb наносили на планшеты, цитокины использовали в
концентрации 100, связывание цитокинов выявляли посредством
mAb 12B



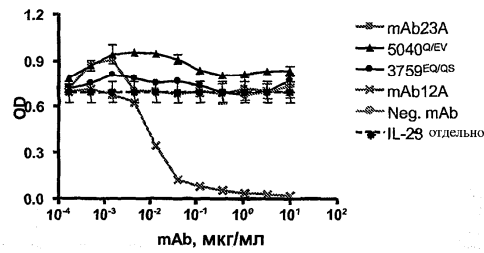
Связывание IL-23 с иммобилизованным на
планшете IL-23R-Fc в присутствии mAb
против IL-23p19

Использовали 20 нг/мл IL-23bt



Связывание IL-23 с иммобилизованным на планшете IL-12 β 1-Fc в присутствии mAb против IL-23p19

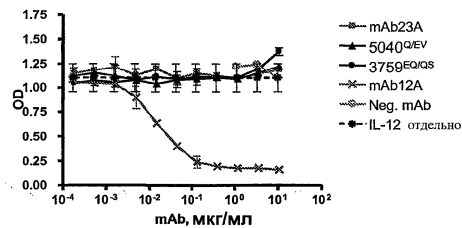
Использовали 20 нг/мл IL-23bt



Фиг. 11В

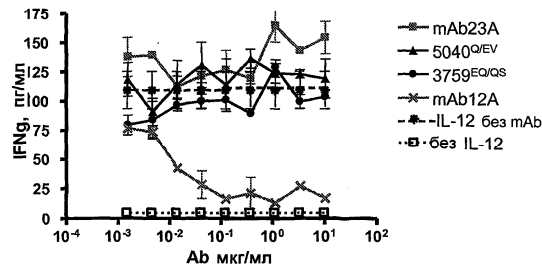
Связывание IL-12 с иммобилизованным на планшете IL-12 β 1-Fc в присутствии mAb против IL-23p19

Использовали 10 нг/мл IL-12, связывание выявляли с помощью anti-IL-12/23p40 (C330) -bt



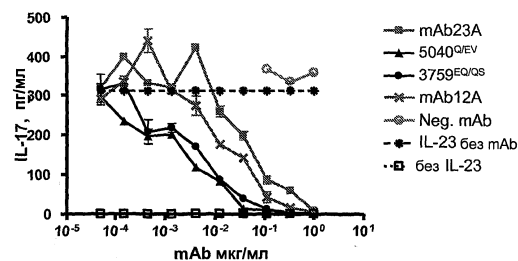
Фиг. 11С

Индуктируемая нативным IL-12 продукция IFN γ из клеток NK92MI в присутствии mAb против IL-23p19



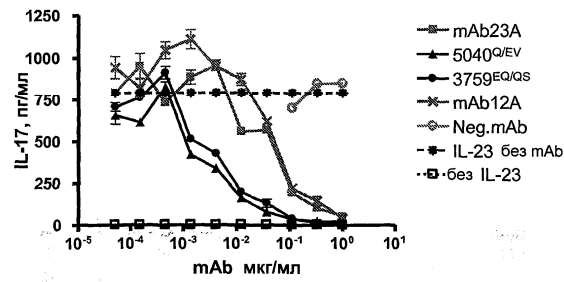
Фиг. 12

Индуктируемая rhIL-23 продукция IL-17 из спленоцитов мыши в присутствии mAb против IL-23p19



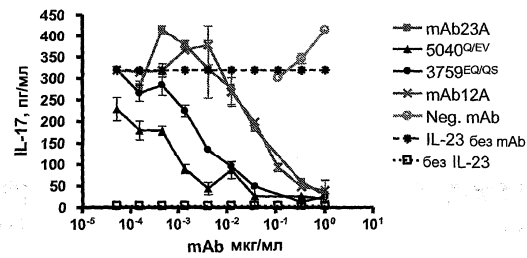
Фиг. 13

Индукцируемая нативным IL-23 человека
продукция IL-17 из спленоцитов мыши в
присутствии mAb против IL-23p19



Фиг. 14

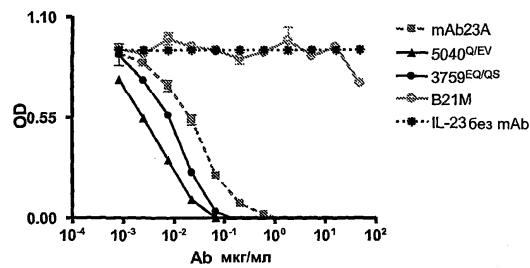
Индукцируемая нативным IL-23 супо
продукция IL-17 из спленоцитов мыши в
присутствии mAb против IL-23p19



Фиг. 15

Конкурентный анализ mAb против IL-23

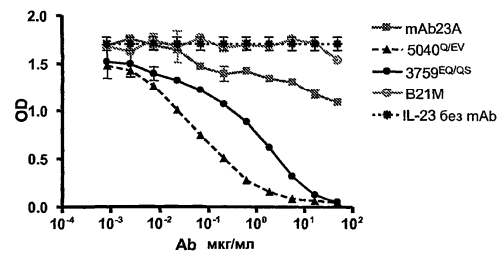
mAb23A иммобилизовывали на планшете в концентрации 5 мкг/мл,
bt.IL-23 использовали в концентрации 20 нг/мл



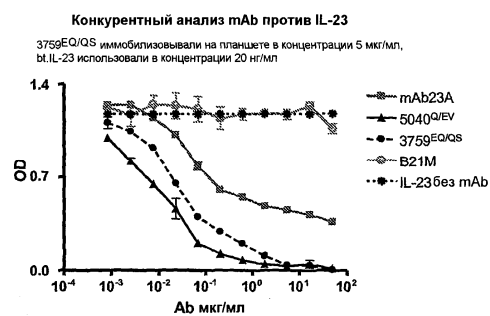
Фиг. 16А

Конкурентный анализ mAb против IL-23

5040^{Q/EV} иммобилизовывали на планшете в концентрации 5
мкг/мл, bt.IL-23 использовали в концентрации 20 нг/мл



Фиг. 16В



Фиг. 16С

